

- For more records, click the Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click Display Selected.
- To print/save clean copies of selected records from browser click Print/Save Selected.
- To have records sent as hardcopy or via email, click Send Results.

<input checked="" type="checkbox"/> Select All	<input type="checkbox"/> Clear Selections	<input type="button" value="Print/Save Selected"/>	<input type="button" value="Send Results"/>	<input type="button" value="Display Selected"/>	Format <input type="text" value="Free"/>
------------------------------------------------	-------------------------------------------	----------------------------------------------------	---------------------------------------------	-------------------------------------------------	---------------------------------------------

1. ☐ 5/5/1 DIALOG(R)File 352:Derwent WPI (c) 2003 Thomson Derwent. All rts. reserv.

004505200

WPI Acc No: 1986-008544/198602

XRAM Acc No: C86-003584

New 2-dialkoxy-pyridyl-methylthio-benzimidazole derivs. -
inhibitors of gastric acid secretion useful for treating and preventing
ulcers, etc.

Patent Assignee: BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB (BYKG)

Inventor: FIGALA V; KLEMM K; KOHL B; RAINER G; RIEDEL R; SCHAEFER H;

SENN-BILFINGER J; STURM E; SENNBILFIN J

Number of Countries: 024 Number of Patents: 018

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
EP 166287	A	19860102	EP 85107104	A	19850610	198602 B
AU 8543640	A	19851219				198607
JP 61022079	A	19860130	JP 85129183	A	19850615	198611
ZA 8504287	A	19851217	ZA 854287	A	19850606	198613
DK 8502682	A	19851217				198621
PT 80641	A	19860611				198629
ES 8705875	A	19870801	ES 544204	A	19850614	198735
CN 8504684	A	19861231				198801
US 4758579	A	19880719	US 8745799	A	19870428	198831
IL 75400	A	19881031				198851
CA 1254215	A	19890516				198924
EP 166287	B	19890823				198934
DE 3572488	G	19890928				198940
JP 91013234	B	19910222	JP 85129183	A	19850615	199112
CS 9103964	A2	19920916	CS 913964	A	19911220	199307
DK 170440	B	19950904	DK 852682	A	19850613	199541
CZ 281242	B6	19960717	CS 913964	A	19911220	199637
SK 278401	B6	19970409	CS 913964	A	19911220	199727

Priority Applications (No Type Date): CH 842901 A 19840616; CH 842899 A
19840616

Cited Patents: EP 74341; DE 3132613; EP 5129

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

EP 166287 A G 64

Designated States (Regional): AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

EP 166287 B G

Designated States (Regional): AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

DK 170440 B C07D-401/12 Previous Publ. patent DK 8502682

CZ 281242 B6 C07D-401/12 Previous Publ. patent CS 9103964

SK 278401 B6 C07D-401/12 Previous Publ. patent CS 9103964

CS 9103964 A2 C07D-401/12

Abstract (Basic): EP 166287 A

Benzimidazole derivs. of formula (I) and their salts are new: R1 =
1-3C alkyl mostly or completely substd. by F, or ClCF2; R'1 = H, halo,
CF3, 1-3C alkyl or 1-3C alkoxy (opt. mostly or completely substd. by
F); or R1 and R'1 together complete a 1-2C alkylenedioxy (opt.
completely or partly substd. by F) or a chlorotrifluoroethylenedioxy
gp.; R3 = 1-3C alkoxy; One of R2 and R4 = 1-3C alkoxy and the other is
H or 1-3C alkyl; n = zero or 1.

Pref. R1 = -CF2CF2H, CF3, CH2CF3 or CHF2; R'1 = H or R1 and R'1 are
together -O-CH2-O- or -O-CF2-O-; R3 = MeO; one of R4 and R2 = MeO, the

other is H or Me; n = zero.

USE/ADVANTAGE - (I) are inhibitors of gastric acid secretion so are useful for treating/preventing gastro-intestinal disorders, esp. ulcers, gastritis, hyperacidity, etc.. Compared with known cpds. they are more active and have reasonably high chemical stability. (I) are useful in human or veterinary medicine and the usual daily dose is 0.1-1.5 mg/kg, orally. All cpds. tested had oral LD50 over 1g/kg in mice.

0/0

Title Terms: NEW; DI; ALKOXY; PYRIDYL; METHYL; THIO; BENZIMIDAZOLE;
DERIVATIVE; INHIBIT; GASTRIC; ACID; SECRETION; USEFUL; TREAT; PREVENT;
ULCER

Derwent Class: B02

International Patent Class (Main): C07D-401/12

International Patent Class (Additional): A61K-031/44; C07D-213/69;

C07D-235/28; C07D-403/12; C07D-491/04; C07D-491/056

File Segment: CPI

Derwent WPI (Dialog® File 352): (c) 2003 Thomson Derwent. All rights reserved.

<input checked="" type="checkbox"/> Select All	<input type="checkbox"/> Print/Save Selected	<input type="checkbox"/> Send Results	Display Selected	Format
<input checked="" type="checkbox"/> Clear Selections			Free	

© 2003 The Dialog Corporation

⑫ 公開特許公報(A) 昭61-22079

⑤ Int. Cl.

C 07 D 401/12
A 61 K 31/44
C 07 D 491/056

識別記号

ACL

庁内整理番号

7431-4C
6664-4C
8115-4C

⑬ 公開 昭和61年(1986)1月30日

*審査請求 未請求 発明の数 4 (全29頁)

⑭ 発明の名称 ジアルコキシピリジン、その製造方法、その使用及びそれを含む有する薬剤

⑮ 特 願 昭60-129183

⑯ 出 願 昭60(1985)6月15日

優先権主張 ⑰ 1984年6月16日 ⑱ スイス(CH) ⑲ 2899/84-0

⑳ 発 明 者

ベルンハルト・コール

ドイツ連邦共和国、コンスタンツ19、ハインリッヒーフオー
ソーテツテインゲンストラッセ、35

㉑ 出 願 人

ビク・グルデン・ロム
ベルク・ヘミツシエ・
フアブリク・ゲゼルシ
ヤフト・ミト・ベシユ
レンクテル・ハフツン
グドイツ連邦共和国、コンスタンツ、ビク・グルデン・スト
ラッセ、2

㉒ 代 理 人

弁理士 江崎 光好 外1名

最終頁に続く

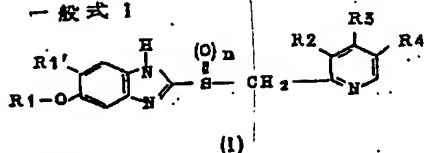
明 細 書

1 発明の名称

ジアルコキシピリジン、その製造方法、そ
の使用及びそれを含む有する薬剤

2 特許請求の範囲

1 一般式 I



(式中)

R1は完全にもしくは主にフッ素によつて置換された1~30-アルキル基をまたはクロジフルオロメチル基をそして
R1'は水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、1~30-アルキル基または——場合により完全にもしくは主にフッ素によつて置換された——1~30-アルコキシ基を換わすか
或いは

R1及びR1'は一緒にそしてR1が結合している酸素原子を含めて、場合により完全にも

しくは部分的にフッ素によつて置換された1~20-アルキレンジオキシ基をまたはクロロトリフルオロエチレンジオキシ基を換わし、

R3は1~30-アルコキシ基を換わし、
基R2及びR4の中の一方は1~30-アルコキシ基をそして他方は水素原子または1~30-アルキル基を換わし、そして
nは数の0または1を換わす)

で示されるジアルコキシピリジン並びに該化合物の塩。

2. R1が完全にもしくは主にフッ素によつて置換された1~30-アルキル基をまたはクロジフルオロメチル基を

R1'が水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、1~30-アルキル基または——場合により完全にもしくは主にフッ素によつて置換された1~30-アルコキシ基を、

R3が1~30-アルコキシ基を、
基R2及びR4の一方が1~30-アルコキシ基

をそして他方が水素原子または1~30-アルキル基をそして

n が数の0または1を表わす、

特許請求の範囲第1項記載の式Iの化合物並びに該化合物の塩。

3. R1 及び R1' が一緒にそして R1 が結合している酸素原子を含めて、場合により完全にもしくは部分的にフッ素によつて置換された1~20-アルキレンジオキシ基をまたはクロロトリフルオロエチレンジオキシ基を

R3 が1~30-アルコキシ基を、

基 R2 及び R4 の一方が1~30-アルコキシ

基をそして他方が水素原子または1~30-アルキル基をそして

n が数の0または1を表わす、

特許請求の範囲第1項記載の式Iの化合物並びに該化合物の塩。

4. R1 が1,1,2,2-テトラフルオロエチル、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ジフルオロメチルまたはクロロジフ

の化合物及びその塩付加塩。

5. n が数の1を意味する、特許請求の範囲第1項から第6項までのいずれかに記載の式Iの化合物及びその、塩基による塩。

6. 2-[(4,5-ジメトキシ-2-ピリジル)メチルスルフィニル]-5-トリフルオロメトキシ-1H-ベンゾイミダゾール、

2-[(4,5-ジメトキシ-3-メチル-2-ピリジル)メチルスルフィニル]-5-トリフルオロメトキシ-1H-ベンゾイミダゾール、

2-[(4,5-ジメトキシ-2-ピリジル)メチルスルフィニル]-5-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)-1H-ベンゾイミダゾール、

2,2-ジフルオロ-6-[(4,5-ジメトキシ-2-ピリジル)メチルチオ]-5H-(1,3)-ジオキサロ-[4,5-e]ベンゾイミダゾール及び

2,2-ジフルオロ-6-[(4,5-ジメト

ルオロメチルを、R1' が水素を、R3 がメトキシを、R2 と R4 との中の一つがメトキシをそして他方が水素またはメチルをそして n が数の0または1を表わす、特許請求の範囲第2項記載の式Iの化合物及び該化合物の塩。

5. R1 及び R1' が一緒にそして R1 が結合している酸素原子を含めてメチレン-もしくはエチレン-ジオキシ基を表わし、R2, R3, R4 及び n が特許請求の範囲第3項記載の意味をもつ、特許請求の範囲第3項記載の式Iの化合物及びその塩。

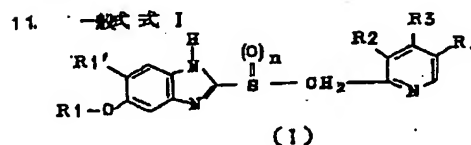
6. R1 及び R1' が一緒にそして R1 が結合している酸素原子を含めてジフルオロメチレンジオキシ基または1,1,2-トリフルオロエチレンジオキシ基を表わし、R2, R3, R4 及び n が特許請求の範囲第3項記載の意味をもつ、特許請求の範囲第3項記載の式Iの化合物及びその塩。

7. n が数の0を意味する、特許請求の範囲第1項から第6項までのいずれかに記載の式I

キシ-2-ピリジル)メチルスルフィニル)-5H-(1,3)-ジオキサロ-[4,5-e]ベンゾイミダゾール

及びそれらの塩から成る群から選ばれる化合物。

10. 同および/または腸の病気及び高められた胃酸分泌に基づくこのような病気の治療および/または予防の際に使用する、特許請求の範囲第1項から第9項までのいずれかに記載のジアルコキシピリジン及びその薬学的に受容性のある塩。



(式中

R1 は完全にもしくは主にフッ素によつて置換された1~30-アルキル基をまたはクロロジフルオロメチル基をそして

R1' は水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、

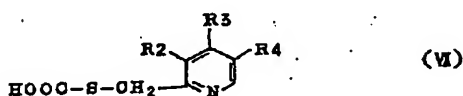
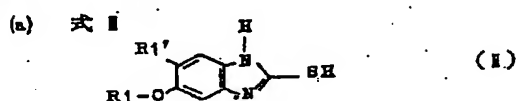
1~30-アルキル基または——場合により完全もしくは主にフッ素によつて置換された——1~30-アルコキシ基を表わすか或いは

R1及びR1'は一緒にそしてR1が結合している酸素原子を含めて、場合により完全もしくは部分的にフッ素によつて置換された1~20-アルケレンジオキシ基をまたはクロロトリフルオロエチレンジオキシ基を表わし、

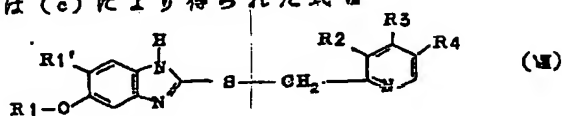
R5は1~30-アルコキシ基を表わし、基R2及びR4の中の一方は1~30-アルコキシ基をそして他方は水素原子または1~30-アルキル基を表わし、そして

nは数の0または1を表わす)

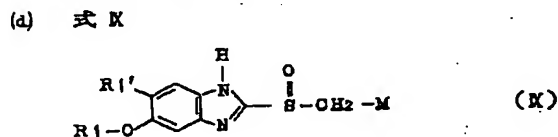
で示されるジアルコキシピリジン並びに該化合物の塩を製造する方法にして、



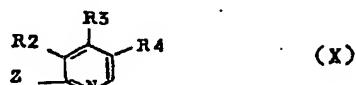
で示されるギ酸誘導体とを反応させそして場合により次に、(a),(b)または(c)により得られた式 III



で示される2-ベンゾイミダゾリル-2-ピリジルメチル-スルフィドを酸化しそして/または塩に変えることを、または

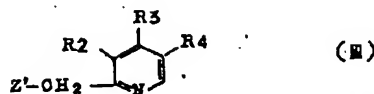


で示されるベンゾイミダゾールと式 X

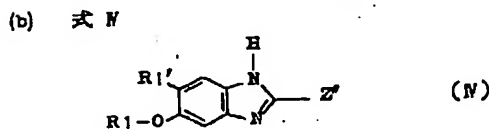


で示されるピリジン誘導体とをまたは

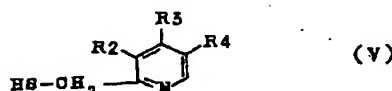
で示されるメルカプトベンゾイミダゾールと式 III



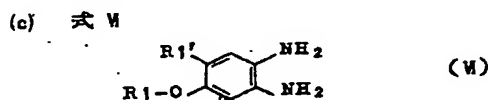
で示されるピコリン誘導体とをまたは



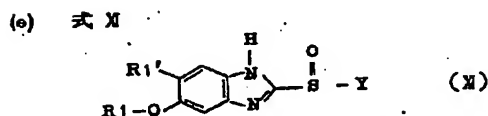
で示されるベンゾイミダゾールと式 V



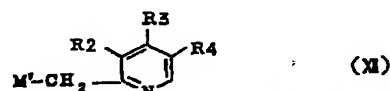
で示されるメルカプトピコリンとをまたは



で示されるo-フェニレンジアミンと式 VI



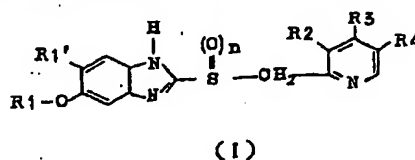
で示されるスルフィニル誘導体と式 XI



で示される2-ピコリン誘導体とを

反応させそして場合により次に塩に変えることを(ただしX,Z,Z'及びZ''は適当な離脱基を表わし、Mはアルカリ金属原子(Li,NaまたはK)を表わし、M'は当量の金属原子を表わしそしてR,R',R2,R3,R4及びnは前記の意味をもつ)特徴とする方法。

12. 一種類または数種類の一般式 I



(式中

R1 は完全にもしくは主にフッ素によつて置換された1~30-アルキル基をまたはクロロジフルオロメチル基をそして

R1' は水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、1~30-アルキル基または——場合により完全にもしくは主にフッ素によつて置換された——1~30-アルコキシ基を表わすか或いは

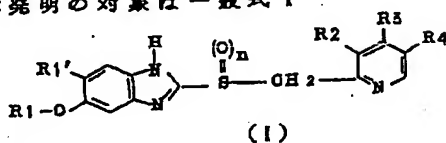
R1 及び R1' は一緒にそして R1 が結合している酸素原子を含めて、場合により完全にもしくは部分的にフッ素によつて置換された1~20-アルキレンジオキシ基をまたはクロロトリフルオロエチレンジオキシ基を表わし、

R5 は1~30-アルコキシ基を表わし、基 R2 及び R4 の中の一方は1~30-アルコキシ基をそして他方は水素原子または1~30-アルキル基を表わし、そして
n は数の0または1を表わす)

ところで驚くべきことに、下に詳しく記載するジアルコキシピリジンは、重要な予期しなかつた特性を示し、この特性によつて有利に既知の化合物と区別されるということが見いだされた。

発明の記載

本発明の対象は一般式 I



(式中

R1 は完全にもしくは主にフッ素によつて置換された1~30-アルキル基をまたはクロロジフルオロメチル基をそして

R1' は水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、1~30-アルキル基または——場合により完全にもしくは主にフッ素によつて置換された——1~30-アルコキシ基を表わすか或いは

R1 及び R1' は一緒にそして R1 が結合している酸素原子を含めて、場合により完全にもしくは

で示されるジアルコキシピリジンおよび/またはその薬学的に受容性のある塩を含有する薬剤。

発明の詳細な説明

発明の使用分野

本発明は新規なジアルコキシピリジン、その製造方法、その使用及びそれを含有する医薬品に関する。本発明による化合物は製薬工業において中間体としてそして薬剤の製造に使用される。

技術水準

ヨーロッパ特許出願第0005129号には、胃酸分泌阻止特性を示すであろう置換ピリジルスルフィニルベンゾイミダゾールが記載されている。-ヨーロッパ特許出願第0074341号には胃酸分泌阻止用の若干のベンゾイミダゾール誘導体が記載されている。英国特許出願GB 2082580号には、胃酸の分泌を阻止し且つかいよりの発生を妨げる三環式イミダゾール誘導体が記載されている。

は部分的にフッ素によつて置換された1~20-アルキレンジオキシ基をまたはクロロトリフルオロエチレンジオキシ基を表わし、

R3 は1~30-アルコキシ基を表わし、基 R2 及び R4 の中の一方は1~30-アルコキシ基をそして他方は水素原子または1~30-アルキル基を表わし、そして
n は数の0または1を表わす)

で示される新規なジアルコキシピリジン並びに酸化合物の塩である。

完全にもしくは主にフッ素によつて置換された1~30-アルキル基としては例えば1,1,2-トリフルオロエチル基、ペルフルオロプロピル基、ペルフルオロエチル基、特に1,1,2,2-テトラフルオロエチル基、トリフルオロメチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基及びジフルオロメチル基を挙げることができる。

本発明の意味でのハロゲンは、臭素、塩素そして特にフッ素である。

1~30-アルキル基はプロピル基、イソプロ

ビル基、エチル基そして特にメチル基である。

1~30-アルコキシ基は、酸素原子のほかは前記の1~30-アルキル基を含む。特に好ましいものはメトキシ基である。

完全にもしくは主にフッ素によつて置換された1~30-アルコキシ基は、酸素原子のほかは、前記の完全にもしくは主にフッ素によつて置換された1~30-アルキル基を含む。例えば1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ-、トリフルオロメトキシ-、2,2,2-トリフルオロエトキシ-及びジフルオロメトキシ基を挙げることができる。

場合により完全にもしくは部分的にフッ素によつて置換された1~20-アルキレンジオキシ基としては例えば1,1-ジフルオロエチレンジオキシ基(-O-CF₂-CH₂-O-)、1,1,2,2-テトラフルオロエチレンジオキシ基(-O-CF₂-CF₂-O-)、1,1,2-トリフルオロエチレンジオキシ基(-O-CF₂-CHF-O-)及び特にジフルオロメチレンジオキシ基(-O-CF₂-O-)を置換基のある基

((2'-ヒドロキシ-4-ビフェニル)カルボニル)-ベンゾエート)、ブチレート、スルホサリチレート、マレエート、ラウレート、マレート、フマレート、サクシネート、シユウ酸塩、酒石酸塩、アムソネート(Amsonat: 4,4'-ニジアミノステルベン-2,2'-ジスルホネート)、エンボネート(Embonat: 4,4'-メチレン-ビス-(3-ヒドロキシ-2-ナフトエート))、メテンボネート(Metembonat)、ステアレート、トシレート、2-ヒドロキシ-3-ナフトエート、3-ヒドロキシ-2-ナフトエートまたはメシレート(Mesilat)が適する。

nが数の1を意味する式Iの化合物(スルホキシド)のための塩としては、好ましくは塩基性の塩、特にガレン医法で普通に使用される無機塩基及び有機塩基による薬学的に相容性のある塩を考慮に入れる。塩基性の塩の例としてはナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩またはアルミニウム塩を挙げることができる。

本発明の一態様(態様a)は、R₁'が水素を

として、そしてエチレンジオキシ基及びメチレンジオキシ基を無置換の基として挙げることができる。

nが数の0を意味する式Iの化合物(スルフィド)のための塩としては、好ましくは全部の酸付加塩を考慮に入れる。特に、ガレン医法(Galenik)で普通に使用される無機酸及び有機酸の薬学的に受容性のある塩類(Pharmakologisch verträglichen Salze)を挙げることができる。例えば本発明による化合物を工業的規模で製造する際に最初に生じうる薬学的に相容性のない塩は、当該技術分野に属する者に知られた方法によつて、薬学的に受容性のある塩に変えられる。このようなものとしては例えば水溶性及び非水溶性の酸付加塩例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩、硝酸塩、硫酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、グルコン酸塩、安息香酸塩、ハイベンゼート(Hibenzat: 2-(4-ヒドロキシベンゾイル)-ベンゾエート)、フェンジゾエート(Fendisoat: o-

表わし、R₁, R₂, R₃, R₄及びnが上記意味をもつ式Iの化合物及びその塩である。

本発明の他の一態様(態様b)は、R₁及びR₁'が一緒にそしてR₁が結合している酸素原子を含めて1~20-アルキレンジオキシ基を表わしそしてR₂, R₃, R₄及びnが上記意味をもつ式Iの化合物及びその塩である。

本発明の他の一態様(態様c)は、R₁及びR₁'が一緒にそしてR₁が結合している酸素原子を含めて完全にもしくは部分的にフッ素によつて置換された1~20-アルキレンジオキシ基を表わしそしてR₂, R₃, R₄及びnが上記意味をもつ式Iの化合物及びその塩である。

態様aの好ましい化合物は、R₁が1,1,2,2-テトラフルオロエチル、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ジフルオロメチルまたはクロロジフルオロメチルを、R₁'が水素を、R₃がメトキシを、R₂とR₄との一方がメトキシをそして他方が水素またはメチルをそしてnが数の0または1を表わす式Iの化

化合物及び該化合物の塩である。

図様 a の特に好ましい化合物は、R1 が 1,1,2,2-テトラフルオロエチル、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチルまたはジフルオロメチルを、R1' が水素を、R3 がメトキシを、R2 と R4 との中の一つがメトキシをそして他方が水素またはメチルをそして n が数の 0 または 1 を表わす式 I の化合物及び該化合物の塩である。

図様 b の好ましい化合物は、R1 及び R1' が一緒にそして R1 が結合している酸素原子を含めてメチレン-もしくはエチレン-ジオキシ基を喪失し、R3 がメトキシ基を、R2 と R4 との中の一つがメトキシをそして他方が水素またはメチルをそして n が数の 0 または 1 を表わす式 I の化合物及び該化合物の塩である。

図様 b の特に好ましい化合物は、R1 及び R1' が一緒にそして R1 が結合している酸素原子を含めてメチレンジオキシ基を喪失し、R3 がメトキシを、R2 と R4 との中の一つがメトキシを

そして他方が水素またはメチルをそして n が数の 0 または 1 を表わす式 I の化合物及び該化合物の塩である。

図様 c の好ましい化合物は R1 及び R1' が一緒にそして R1 が結合している酸素原子を含めてジフルオロメチレンジオキシ基または 1,1,2-トリフルオロエチレンジオキシ基を喪失し、R3 がメトキシを、R2 と R4 との中の一つがメトキシをそして他方が水素またはメチルをそして n が数の 0 または 1 を表わす式 I の化合物及び該化合物の塩である。

図様 d の特に好ましい化合物は、R1 及び R1' が一緒にそして R1 が結合している酸素原子を含めてジフルオロメチレンジオキシ基を喪失し、R3 がメトキシを、R2 と R4 との中の一つがメトキシをそして他方が水素またはメチルをそして n が数の 0 または 1 を表わす式 I の化合物及び該化合物の塩である。

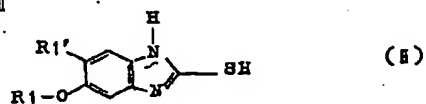
イミダゾール環の互変異性のために、ベンゾイミダゾールの 5 位の置換は 6 位の置換と同一

である。相応して、R1 と R1' とが一緒にそして R1 が結合している酸素原子を含めて置換エチレンジオキシ基を喪失す化合物では、(1,4)-ジオキシノ〔2,5-*e*〕ベンゾイミダゾール部分の 6 位は 7 位と同じである。

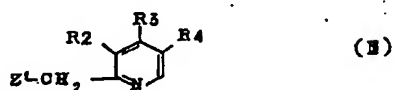
本発明のその他の対象は、R, R1', R2, R3, R4 及び n が前記の意味をもつ式 I のジアルコキシピリジン及びその塩の製造方法である。

該方法は

(a) 式 II

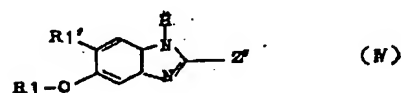


で示されるメルカプトベンゾイミダゾールと式 III

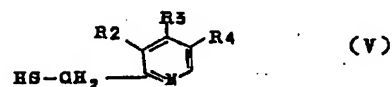


で示されるピコリン誘導体とをまたは

(b) 式 IV

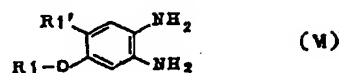


で示されるベンゾイミダゾールと式 V

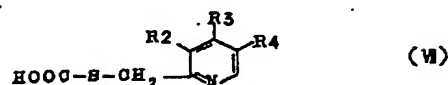


で示されるメルカプトピコリンとをまたは

(c) 式 VI

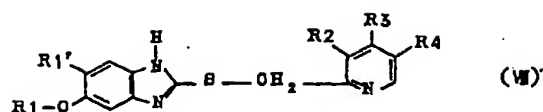


で示される o-フェニレンジアミンと式 VII



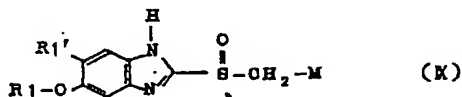
で示されるギ酸誘導体とを

反応させそして場合により次に、(a), (b) または (c) により得られた式 VIII



で示される 2-ベンゾイミダゾリル-2-ピリジルメチル-スルフィドを酸化しそして/または塩に変えることを、または

(d) 式 X

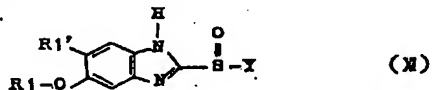


で示されるベンゾイミダゾールと式 X



で示されるピリジン誘導体とをまたは

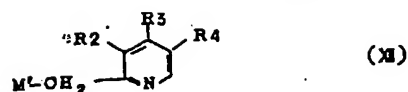
(e) 式 X



で示されるスルフィニル誘導体と式 X

ルキルアミノ基またはアルキルメルカプト基を挙げることができる。適当な離脱基 Z, Z' または Z'' として例えばハロゲン原子、特に塩素原子、または(例えば p-トルエンスルホン酸で)エステル化することにより活性化されたヒドロキシ基を挙げることができる。当量の金属原子 M' は例えばアルカリ金属 (Li, Na または K)、またはハロゲン原子 (例えば Br, グリニエ試薬) によつて置換されているアルカリ土金属 (例えば Mg)。または上記金属のような金属有機化合物の置換反応で反応することが知られている何かほかの、場合により置換されている金属原子である。

I と II との反応は、既知の方法で適当な特にプロトン性または中性溶剤 (例えばメタノール、イソプロパノール、ジメチルスルホキシド、アセトン、ジメチルホルムアミドまたはアセトニトリル) 中で水を加えてまたは水を除いて行われる。該反応は例えばプロトン受容体の存在下で行われる。このようなものとしてアルカリ金



で示される 2-ピコリン誘導体とを反応させそして場合により次に塩に変えることを (ただし Y, Z, Z' 及び Z'' は適当な離脱基を表わし、M はアルカリ金属原子 (Li, Na または K) を表わし、M' は当量の金属原子を表わしそして R, R', R1', R2, R3, R4 及び n は前記の意味をもつ) 特徴とする。

製造工程 (a), (b) 及び (c) は本発明によるスルフィド類、化合物 VI の酸化に通じそして工程 (d) 及び (e) は本発明によるスルホキシド類を生じる。

どの離脱基 Y, Z, Z' または Z'' が適するかは、当該技術分野に属する者に専門知識でよく知られている。適当な離脱基 Y は例えば、該基が結合しているスルフィニル基と一緒になつて反応性スルフィン酸誘導体を形成する基である。適当な離脱基 Y として例えばアルコキシ基、シア

属水酸化物例えば水酸化ナトリウム、アルカリ金属炭酸塩例えば炭酸カリウム、または第三アミン例えばピリジン、トリエチルアミンまたはエチルジイソプロピルアミンが適する。二者択一で反応をプロトン受容体なしでも行うことができ、その場合には——出発化合物の種類に応じて——場合により先ず酸付加塩を特に純粋な形で分離することができる。反応温度は 0℃ と 150℃ との間であることができ、プロトン受容体の存在下では 20℃ と 80℃ との間の温度が、そしてプロトン受容体なしでは 60℃ と 120℃ との間の温度が——特に、使用する溶剤の沸騰温度が——好ましい。反応時間は 0.5 時間と 24 時間との間である。

既知の方法で行われる M と V との反応では、I と II との反応の場合と同様の反応条件が使用される。

M と V との反応は好ましくは、極性の場合により含水の溶剤中で強酸例えば塩酸の存在下で、特に使用溶剤の沸騰温度で行われる。

スルフィドⅡの酸化は既知の方法で、スルフィドからスルホキシドへの酸化のために当該技術分野に属する者によく知られているような条件で行われる〔これについては例えば J. Drawbowics 及び M. Mikolajczyk, *Organic preparations and procedures int.* 14 (1-2), 45-89 (1982.) または E. Block in S. Patai, *The Chemistry of Functional Groups, Supplement E, Part 1*, 第539~608頁, John Wiley and Sons (Interscience Publication), 1980を参照〕。酸化剤としては、スルフィドのスルホキシドへの酸化のために通常使用されるすべての試薬、例えばハイポヘログナイト、特にペルオキシ酸、例えばペルオキシ酢酸、トリフルオロペルオキシ酢酸、3,5-ジニトロペルオキシ安息香酸、ペルオキシマレイン酸または好ましくは α -クロロペルオキシ安息香酸を考慮に入れる。

反応温度は(酸化剤の反応性及び希釈度に応じて)-70℃と使用溶剤の沸騰温度との間、

しかし好ましくは-50℃と+20℃との間である。合目的的に0℃と30℃との間の温度で行われるヘログンによるまたは次亜ヘログナイト(例えば水性次亜塩素酸ナトリウム溶液)による酸化も好ましいことがわかった。酸化は合目的に不活性溶剤例えば芳香族のまたは塩素化された炭化水素例えばベンゼン、トルエン、ジクロロメタンまたはクロロホルム中で、またはエステル例えば酢酸エチルもしくは酢酸イソプロピル中でまたはエーテル例えばジオキサン中で水を添加してまたは水なしで行われる。

XとX'との反応は好ましくは、エノレートイオンとアルキル化剤との反応のためにも通常使用されるような不活性溶剤中で行われる。例えば芳香族溶剤例えばベンゼンまたはトルエンを挙げることができる。反応温度は(アルカリ金属原子Mのそして離脱基Zの種類に応じて)一般に0℃と120℃との間であり、使用溶剤の沸騰温度が特に好ましい。例えば(MがLi(リチウム)そしてZがOH(塩基)であり且つ反応

がベンゼン中で行われる場合には)ベンゼンの沸騰温度(80℃)が特に好ましい。

化合物Ⅱは化合物Ⅲと、金属有機化合物の反応のために当該技術分野に属する者によく知られているような既知の方法で反応せしめられる。

場合により塩の形で使用され得る出発化合物の種類に応じて、そして反応条件に依存して、本発明による化合物ははじめからそのままの形で得られるか又は塩の形で得られる。

更に、所望の酸または塩基を含有するか又は所望の酸または塩基が——場合により正確に計算された化学量で——次に加えられる適当な溶剤に、例えば塩素化炭化水素例えば塩化メチレンまたはクロロホルム、低分子量の脂肪族アルコール(エタノール、イソプロパノール)、エーテル(ジイソプロピルエーテル)、ケトン(アセトン)または水に、遊離の化合物を溶解させることによつて塩を得る。

塩は、伊通、再沈殿または沈殿によつてまたは溶剤の蒸発によつて得られる。

得られた塩は、例えば水性炭酸水素ナトリウムによつてまたは希塩酸によつて、アルカリ性にするかまたは酸性にすることによつて遊離の化合物に変えることができ、該化合物は再び塩に変えることができる。どのようにして上記化合物を精製することができるか又は薬学的に受容性のない塩類を薬学的に受容性のある塩類に変えることができる。

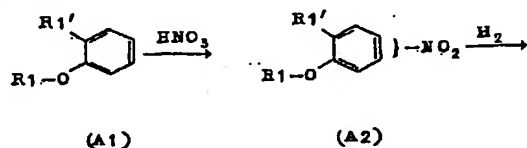
本発明によるスルホキシドは光学活性な化合物である。従つて本発明は光学的对掌体並びに光学的对掌体の混合物及びラセミ化合物を包含する。光学的对掌体は既知の方法で(例えば対応するジアステレオマーの化合物を製造して分割することによつて)分離することができる。しかし光学的对掌体は不斉合成によつても、例えば光学活性な純粋な化合物Xと、またはジアステレオマーの純粋化合物Ⅱと、化合物Ⅲとを反応させることによつて、製造することができる〔これについては K. K. Andersen, *Tetrahedron Lett.*, 93 (1962)を参照〕。

本発明による化合物は好ましくは化合物Ⅰと化合物Ⅱとを反応させしめて場合により次に、生じたスルフィドⅣを酸化することによつて合成される。

式Ⅰの化合物は一部既知である(ドイツ特許出願公開第3132613号明細書)か又は既知の手本に従つて同様に製造することができる。化合物Ⅰは例えば化合物Ⅴを、水酸化アルカリの存在下で二硫化炭素を反応させるか又はアルカリ-0-エチルジチオカルボネートと反応させることによつて得られる。

化合物Ⅴは、次の反応式Aに記載した一般的製造方法に従つて合成することができる。

反応式A:



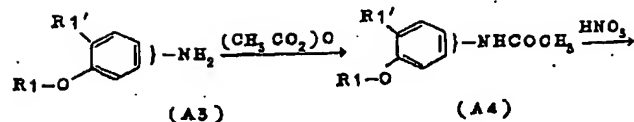
方法で製造することができる。

化合物Ⅱは例えば化合物Ⅰからメチル化、酸化及び次の——例えばアルカリ金属の水素化物もしくはアルコラートまたは通常の金属有機化合物を用いる——脱プロトンによつて製造される。化合物ⅢはZ. Talik, Rochemiki Chem. 35, 475 (1961)を換り所として製造される。

化合物Ⅲは新規であり、又、本発明の対象である。該化合物は、——置換の型に応じて——種々の方法で製造することができる:

- 1 R2及びR3が1-30-アルコキシでありそしてR4が水素または1-30-アルキルである化合物Ⅲ。

該化合物は、例えば既知のまたは既知の方法で製造可能な3-ヒドロキシ-または3-ヒドロキシ-5-アルキルピリジンから出発して、(例えばジメチルスルホキシド中での水酸化カリウム及び塩化ベンジルによるヒドロキシ基のベンジル化、(例えば30%の過酸化水素による)N-酸化、(例えば濃酸に



出発化合物A1~A3は既知の方法によつてまたはこれと同様に(例えばJ. Org. Chem. 44, 2097~2910 (1979); J. Org. Chem. 29, 1-11 (1964); ドイツ特許出願公開第2029556号明細書; ドイツ特許出願公開第2848531号明細書; J. Fluorine Chem. 18, 281~91 (1981); Synthesis 1980, 727~8)製造することができ、その際R1'とR1-O-とが同一でない置換基の場合には異性体混合物も生じうる。

化合物Ⅴ、Ⅵ及びⅦは例えば化合物Ⅰから、当該技術分野に属する者には既に知られている

よる)4位のニトロ化、(例えばアルカリ-アルコキシドと反応させることによる)ニトロ基と1-30-アルコキシ基との交換、(例えば疎炭質中のパラジウム/炭での水素による)還元的脱ベンジル及び同時のN-脱炭素、(例えばアルカリ性ホルマリン溶液と反応させることによる)ピリジン鹽素に対して0-位へのヒドロキシメチル基の導入、(例えば塩基性疎炭質中でヨウ化1-30-アルキル化することによる)3-ヒドロキシ基の1-30-アルコキシ基への交換及び(例えば塩化チオニルと反応させることによる)一時的な基Zの導入によつて製造される。好ましい別法では該化合物は既知のまたは既知の方法で製造可能な3-ヒドロキシ-2-アルキル-または3-ヒドロキシ-2,5-ジアルキル-ピリジンから出発して、(例えばジメチルスルホキシド中での水酸化カリウム及びヨウ化メチルによる)ヒドロキシ基のアルキル化、(例えば30%の過酸化水素による)N-酸化、

(例えば硝酸による)4位のニトロ化、(例えばアルカリ-アルコキシドと反応させることによる)ニトロ基と1-30-アルコキシ基との交換、(例えば熱無水酢酸による)2-アセトキシメチルピリジンへの変換、(例えば希水酸化ナトリウム溶液による)ヒドロキシメチル基へのけん化及び(例えば塩化チオニルと反応させることによる)一時的な基Z'の導入によつて製造される。

2 R3及びR4が1-30-アルコキシでありそしてR2が水素である化合物Ⅲ。

該化合物は例えば既知の5-ヒドロキシ-2-メチルピリジンから出発して(例えばジメチルスルホキシド中でのヨウ化アルキル及び水酸化カリウムによる)ヒドロキシ基のアルキル化、(例えば30%の過酸化水素による)N-酸化、(例えば硝酸による)4位のニトロ化、(例えばアルカリ-アルコキシドと反応させることによる)ニトロ基と1-30-アルコキシ基との交換、(例えば熱無水酢

酸による)2-アセトキシメチルピリジンへの変換、(例えば希水酸化ナトリウム溶液による)2-ヒドロキシメチル基へのけん化及び(例えば塩化チオニルと反応させることによる)一時的な基Z'の導入によつて製造される。

3 R3及びR4が1-30-アルコキシでありそしてR2が1-30-アルキルである化合物Ⅲ。

該化合物は例えば既知のまたは既知の方法で製造可能な2-メチル-3-アルキル-4-アルコキシピリジン(例えばヨーロッパ特許出願第0080602号を参照)から出発して、(例えば30%の過酸化水素による)N-酸化、(例えば無水酢酸及びその次の水酸化ナトリウム溶液による)目標の5位のアセトキシ化及びその次のけん化、(例えばジメチルスルホキシド中でのヨウ化1-30-アルキル及び水酸化ナトリウム溶液による)5-ヒドロキシ基のアルキル化、(例えばエタノール過安息香酸による)N-酸化、(例え

ば熱無水酢酸による)2-アセトキシメチルピリジンへの変換、(例えば希水酸化ナトリウム溶液による)2-ヒドロキシメチル基へのけん化及び(例えば塩化チオニルと反応させることによる)一時的な基Z'の導入によつて製造される。

どんな反応条件(温度、反応時間、溶剤等)が上記合成経路で化合物Ⅲの製造のために個々に必要であるかは、当該技術分野に属する者に専門知識からよく知られている。化合物Ⅲの個々の代表物質の正確な製造は、例に記載した。他の代表物質の製造は類似の方法で行われる。

化合物Ⅶ、Ⅷ及びⅨは例えば化合物Ⅲから出発して当該技術分野に属する者に知られている方法で製造される。

以下例を挙げて本発明を更に詳しく説明するが本発明は例だけに制限されない。例中に名称を挙げて記載した式Ⅰの化合物並びに該化合物の塩は本発明の好ましい対象である。例中でTは融点を意味し、Zorsは分解を表わし、Bdpは沸点を表わす。

例

1 2-[(4,5-ジメトキシ-2-ピリジル)メチルチオ]-5-トリフルオロメトキシ-1H-ベンゾイミダゾール

エタノール40ml及び1N水酸化ナトリウム溶液20ml中2-メルカプト-5-トリフルオロメトキシ-1H-ベンゾイミダゾール1.64gの溶液へ、2-クロルメチル-4,5-ジメトキシピリジニウムクロリド1.57gを加え、2時間20℃でそして次に更に1時間40℃で攪拌し、エタノールを回転蒸発器で(1kPa/40℃で)留去させ、その際析出する無色の沈殿をヌツチエで回収し、1N水酸化ナトリウム溶液及び水で洗浄しそして乾燥させる。融点が92~93℃の2.15g(理論量の79%)の標題化合物が得られる。

同様に、5-クロロジフルオロメトキシ-2-メルカプト-1H-ベンゾイミダゾール、5-ジフルオロメトキシ-2-メルカプト-1H-ベンゾイミダゾール、5,6-ビス(ジフルオ

ロメトキシ)-2-メルカプト-1H-ベンゾイミダゾール、5-ジフルオロメトキシ-2-メルカプト-6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール及び5-ジフルオロメトキシ-6-フルオロ-2-メルカプト-1H-ベンゾイミダゾールと2-クロロメチル-4,5-ジメトキシピリジニウムクロリドとを反応させることによつて、

5-クロロジフルオロメトキシ-2-[(4,5-ジメトキシ-2-ピリジル)メチルチオ)-1H-ベンゾイミダゾール、

5-ジフルオロメトキシ-2-[(4,5-ジメトキシ-2-ピリジル)メチルチオ)-1H-ベンゾイミダゾール(油)、

5,6-ビス(ジフルオロメトキシ)-2-[(4,5-ジメトキシ-2-ピリジル)メチルチオ)-1H-ベンゾイミダゾール、

5-ジフルオロメトキシ-6-メトキシ-2-[(4,5-ジメトキシ-2-ピリジル)メチルチオ)-1H-ベンゾイミダゾール(融点159

せ、乾燥剤(硫酸マグネシウム)を分別し、濃縮する。残渣をジイソプロピルエーテルで晶出させ、次に塩化メチレン/ジイソプロピルエーテルで再結晶する。融点が159~61℃(分解)の無色の固体として0.27g(理論量の72%)の標題化合物が得られる。

同様に、例1の他の硫化合物をm-クロルペルオキシ安息香酸で酸化することによつて、

5-クロロジフルオロメトキシ-2-[(4,5-ジメトキシ-2-ピリジル)メチルスルフィニル)-1H-ベンゾイミダゾール、

5-ジフルオロメトキシ-2-[(4,5-ジメトキシ-2-ピリジル)メチルスルフィニル)-1H-ベンゾイミダゾール[融点159℃(分解)]、

5,6-ビス(ジフルオロメトキシ)-2-[(4,5-ジメトキシ-2-ピリジル)メチルスルフィニル)-1H-ベンゾイミダゾール、

5-ジフルオロメトキシ-6-メトキシ-2-[(4,5-ジメトキシ-2-ピリジル)メチル

~160℃)及び

5-ジフルオロメトキシ-6-フルオロ-2-[(4,5-ジメトキシ-2-ピリジル)メチルチオ)-1H-ベンゾイミダゾールが得られる。

2. 2-[(4,5-ジメトキシ-2-ピリジル)メチルスルフィニル]-5-トリフルオロメトキシ-1H-ベンゾイミダゾール

塩化メチレン10ml中2-[(4,5-ジメトキシ-2-ピリジル)メチルチオ)-5-トリフルオロメトキシ-1H-ベンゾイミダゾール0.36gの溶液へ50℃で塩化メチレン中m-クロルペルオキシ安息香酸の0.2M溶液5.5mlを滴加し、更に30分間上記温度で攪拌する。0.3mlのトリエチルアミンを添加した後、冷たい反応混合物を5%のチオ硫酸ナトリウム10ml及び5%の炭酸ナトリウム10mlの溶液中でかき混ぜ、相の分離後に更に三回10mlの塩化メチレンで抽出し、合わせた有機相を一回5%のチオ硫酸ナトリウム溶液5mlで洗い、乾燥さ

スルフィニル)-1H-ベンゾイミダゾール及び

5-ジフルオロメトキシ-6-フルオロ-2-[(4,5-ジメトキシ-2-ピリジル)メチルスルフィニル)-1H-ベンゾイミダゾールが得られる。

3. 2-[(4,5-ジメトキシ-2-ピリジル)メチルチオ)-5-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)-1H-ベンゾイミダゾール

例1に記載した操作方法に従つて、2-メルカプト-5-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)-1H-ベンゾイミダゾール1.07gと2-クロロメチル-4,5-ジメトキシピリジニウムクロリド0.90gとをエタノール15ml中で0.5N水酸化ナトリウム溶液17mlを添加して反応させることによつて、1.40gの標題化合物が黄色の油として得られる。石油エーテルで再結晶すると、融点が125~127℃の無色の結晶の形で生成物が得られる。収量: 1.20g(理論量の72%)。

4. 2-[(4,5-ジメトキシ-2-ビリジル)メチルチオ-5-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)]-1H-ベンゾイミダゾール

例2に記載した操作方法に従つて、2-[(4,5-ジメトキシ-2-ビリジル)メチルチオ-5-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)]-1H-ベンゾイミダゾール0.76gを塩化メチレン3.0ml中m-クロロペルオキシ安息香酸の0.1M溶液1.9mlで-40℃で酸化することによつて抽出後に塩化メチレン中生成物の溶液が得られる。硫酸マグネシウムで乾燥させた後、乾燥剤を分別し、濃縮し、残渣を塩化メチレン/ジイソプロピルエーテルから品出させる。融点が160~162℃(分解)の無色の結晶の形で0.64g(理論量の82%)の標題化合物が得られる。

5. 2-[(4,5-ジメトキシ-2-ビリジル)メチルチオ]-5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1H-ベンゾイミダゾール

ジオキサン1.5ml及び1N水酸化ナトリウム溶液2.5mlに溶解させる。2時間で8%の次亜塩素酸ナトリウム溶液3mlと1N水酸化ナトリウム溶液3.5mlとの混合物を、冷却しながら0~5℃で滴加する。8%のチオ硫酸ナトリウム溶液5mlを加えた後に濃縮して乾固させ、残渣を水の中に入れ、リン酸緩衝液でpH7にする。析出した固形物質を採取し、乾燥させ、酢酸エステル/ジイソプロピルエーテルで再結晶する。融点が142~143℃(分解)の無色の結晶として0.45g(理論量の55%)の標題化合物が得られる。

7. 2-[(4,5-ジメトキシ-3-メチル-2-ビリジル)メチルチオ]-5-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)-1H-ベンゾイミダゾール

例1に記載した操作方法に従つて、2-メルカプト-5-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)-1H-ベンゾイミダゾール1.07gと2-クロロメチル-4,5-ジメトキシ-3-メ

2-メルカプト-5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1H-ベンゾイミダゾール1.0gをエタノール1.5ml及び1N水酸化ナトリウム溶液0.5mlに溶解させ、2-クロロメチル-4,5-ジメトキシビリジニウムクロリド0.90gを加え、20時間攪拌する。水30mlを添加した後、三回30mlずつの塩化メチレンで抽出し、塩化メチレン相を一回0.1N水酸化ナトリウム溶液で洗浄し、合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、乾燥剤を分別した後完全に濃縮する。融点が55~57℃の無定形固体残渣として1.51g(理論量の94%)の標題化合物が得られる。

6. 2-[(4,5-ジメトキシ-2-ビリジル)メチルスルフィニル]-5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1H-ベンゾイミダゾール

2-[(4,5-ジメトキシ-2-ビリジル)メチルチオ]-5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1H-ベンゾイミダゾール0.8gを

チルビリジニウムクロリド0.96gとをエタノール1.2ml中で0.5N水酸化ナトリウム溶液1.7mlを添加して反応させることによつて、融点が127~128℃の1.46g(理論量の83%)の標題化合物(無色粉末)が得られる。

8. 2-[(4,5-ジメトキシ-3-メチル-2-ビリジル)メチルスルフィニル]-5-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)-1H-ベンゾイミダゾール

例2に記載した操作方法に従つて、2-[(4,5-ジメトキシ-3-メチル-2-ビリジル)メチルチオ]-5-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)-1H-ベンゾイミダゾール0.99gを塩化メチレン中m-クロロペルオキシ安息香酸の0.2M溶液1.2mlで-40℃そして1.5時間の反応時間で酸化することによつて、0.8gの淡黄色の油が得られる。塩化メチレン/ジイソプロピルエーテルで二回再結晶することによつて、融点が125℃(分解)の無色の結晶の形で0.30g(理論量の34%)の標題化合物が得られる。

物が得られる。

9. 5-ジフルオロメトキシ-2-[(4,5-ジメトキシ-3-メチル-2-ビリジル)メチルチオ]-1H-ベンゾイミダゾール

例1に記載した操作方法に従つて、5-ジフルオロメトキシ-2-メルカプト-1H-ベンゾイミダゾール0.38g (2 mmol)と2-クロロメチル-4,5-ジメトキシ-3-メチルビリジニウムクロリド0.48g (2 mmol)とをエタノール10 ml中で1N水酸化ナトリウム溶液8.8 mlを加えて反応させることによつて2時間後に50℃で、融点が100~102℃の0.64g (理論量の84%)の標題化合物(無色の結晶粉末)が得られる。

10. 2-[(3,4-ジメトキシ-2-ビリジル)メチルチオ]-5-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)-1H-ベンゾイミダゾール
エタノール10 ml、水10 ml及び2N水酸化ナトリウム溶液1.8 ml中2-メルカプト-5-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)-1H-

フルオロメトキシ-6-メトキシ-2-[(3,4-ジメトキシ-2-ビリジル)メチル]-1H-ベンゾイミダゾール(融点157~158℃)が得られる。

11. 2-[(4,5-ジメトキシ-3-メチル-2-ビリジル)メチルチオ]-5-トリフルオロメトキシ-1H-ベンゾイミダゾール

例1に記載した操作方法に従つて、2-メルカプト-5-トリフルオロメトキシ-1H-ベンゾイミダゾール1.15gと2-クロロメチル-4,5-ジメトキシ-3-メチルビリジニウムクロリド1.20gとをイソプロパノール20 ml中で0.5N水酸化ナトリウム溶液20.5 mlを添加して反応させることによつて1.40g (理論量の70%)の標題化合物が得られる。ジソプロピルエーテル/石油エーテルで再結晶することによつて融点が94~97℃の生成物が得られる。

同様に、2-メルカプト-5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1H-ベンゾイミダゾール、

5-ベンゾイミダゾール0.46g (1.7 mmol)の溶液へ、2-クロロメチル-3,4-ジメトキシ-ビリジニウムクロリド0.38g (1.7 mmol)を添加する；1時間20℃で攪拌した後、再び水10 mlを滴加する；次に20℃で再度4時間攪拌する。析出した固形物質を濾取し、0.01N水酸化ナトリウム溶液でそして次に水で中性になるまで洗い、恒量になるまで乾燥させる。融点が98~102℃の無色の結晶粉末として0.63g (理論量の90%)の標題化合物が得られる。

同様に、5-ジフルオロメトキシ-2-メルカプト-1H-ベンゾイミダゾール及び5-ジフルオロメトキシ-6-メトキシ-2-メルカプト-1H-ベンゾイミダゾールと2-クロロメチル-3,4-ジメトキシビリジニウムクロリドとを反応させることによつて、5-ジフルオロメトキシ-2-[(3,4-ジメトキシ-2-ビリジル)メチルチオ]-1H-ベンゾイミダゾール(融点104~108℃)及び5-ジフ

フル、5-クロロジフルオロメトキシ-2-メルカプト-1H-ベンゾイミダゾール、5,6-ビス(ジフルオロメトキシ)-2-メルカプト-1H-ベンゾイミダゾール、5-ジフルオロメトキシ-2-メルカプト-6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール及び5-ジフルオロメトキシ-6-フルオロ-2-メルカプト-1H-ベンゾイミダゾールと2-クロロメチル-4,5-ジメトキシ-3-メチル-ビリジニウムクロリドとを反応させることによつて、

2-[(4,5-ジメトキシ-3-メチル-2-ビリジル)メチルチオ]-5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1H-ベンゾイミダゾール、

5-クロロジフルオロメトキシ-2-[(4,5-ジメトキシ-3-メチル-2-ビリジル)メチルチオ]-1H-ベンゾイミダゾール、

5,6-ビス(ジフルオロメトキシ)-2-[(4,5-ジメトキシ-3-メチル-2-ビリジル)メチルチオ]-1H-ベンゾイミダゾール、

5 - ジフルオロメトキシ - 6 - メトキシ - 2 -
- [(4,5 - ジメトキシ - 3 - メチル - 2 - ビ
リジル) メチルチオ] - 1 H - ベンゾイミダゾ
ール及び

5 - ジフルオロメトキシ - 6 - フルオロ - 2
- [(4,5 - ジメトキシ - 3 - メチル - 2 - ビ
リジル) メチルチオ] - 1 H - ベンゾイミダゾ
ール

が得られる。

12. 2 - [(4,5 - ジメトキシ - 3 - メチル - 2
- ビリジル) メチルスルフィニル] - 5 - ト
リフルオロメトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾ
ール

例 2 に記載した操作方法に従つて、2 - [(4,
5 - ジメトキシ - 3 - メチル - 2 - ビリジル)
メチルチオ] - 5 - トリフルオロメトキシ - 1 H
- ベンゾイミダゾール 0.24 g を塩化メチレン
中 0 - クロロペルオキシ安息香酸の 0.2 M 溶液
3.3 ml で - 50℃ で酸化しそして塩化メチレン
/ ジイソプロピルエーテルで再結晶することに

ジル) メチルスルフィニル] - 1 H - ベンゾイ
ミダゾール、

5 - ジフルオロメトキシ - 6 - メトキシ - 2
- [(4,5 - ジメトキシ - 3 - メチル - 2 - ビ
リジル) メチルスルフィニル] - 1 H - ベンゾ
イミダゾール、

5 - ジフルオロメトキシ - 6 - フルオロ - 2
- [(4,5 - ジメトキシ - 3 - メチル - 2 - ビ
リジル) メチルスルフィニル] - 1 H - ベンゾ
イミダゾール、

2 - [(5,4 - ジメトキシ - 2 - ビリジル)
メチルスルフィニル] - 5 - (1,1,2,2 - テト
ラフルオロエトキシ) - 1 H - ベンゾイミダゾ
ール [融点 117 ~ 119℃ (分解)] 及び

5 - ジフルオロメトキシ - 2 - [(5,4 - ジ
メトキシ - 2 - ビリジル) メチルスルフィニル]
- 1 H - ベンゾイミダゾール [融点 136℃ (分
解)]

が得られる。

18. 2,2 - ジフルオロ - 6 - [(4,5 - ジメトキシ

よつて 0.19 g (理論量の 76%) の標題化合
物が無色の粉末として得られる : 158 ~ 159
℃ で分解。

同様に、上記例 9 ないし 11 の硫化合物を 0 -
クロロペルオキシ安息香酸で酸化することによ
つて

2 - [(4,5 - ジメトキシ - 3 - メチル - 2
- ビリジル) メチルスルフィニル] - 5 - (2,
2,2 - トリフルオロエトキシ) - 1 H - ベンゾ
イミダゾール、

5 - クロロジフルオロメトキシ - 2 - [(4,5
- ジメトキシ - 3 - メチル - 2 - ビリジル) メ
チルスルフィニル] - 1 H - ベンゾイミダゾ
ール、

5 - ジフルオロメトキシ - 2 - [(4,5 - ジ
メトキシ - 3 - メチル - 2 - ビリジル) メチル
スルフィニル] - 1 H - ベンゾイミダゾール
[融点 153 ~ 155℃ (分解)]、

5,6 - ビス (ジフルオロメトキシ) - 2 -
[(4,5 - ジメトキシ - 3 - メチル - 2 - ビリ

シ - 5 - メチル - 2 - ビリジル) メチルチオ]
- 5 H - (1,3) - ジオキソロ [4,5 - イ]
ベンゾイミダゾール

エタノール 10 ml 及び 1 N 水酸化ナトリウム
溶液 10 ml 中 2,2 - ジフルオロ - 5 H - (1,3)
- ジオキソロ [4,5 - イ] ベンゾイミダゾール
- 6 - チオール 0.92 g の溶液へ 2 - クロロメ
チル - 4,5 - ジメトキシ - 3 - メチルビリジニ
ウムクロリド 0.96 g を添加する。黄色の反応
混合物を 1 時間 20℃ で攪拌し、再度 10 ml の
水を添加し、その際無色の固形物質が析出し、
更に 5 時間攪拌し、戸過し、1 N 水酸化ナトリ
ウム溶液及び水で洗浄し、恒量になるまで乾燥
させる。無定形の粉末を塩化メチレン / ジイソ
プロピルエーテルで再結晶する。融点が 160
~ 61℃ の無色の結晶の形で 1.5 g (理論量の
93%) の標題化合物が得られる。

同様に、6,6,7 - トリフルオロ - 6,7 - ジヒ
ドロ - 1 H - (1,4) - ジオキシノ [2,3 - イ]
ベンゾイミダゾール - 2 - チオール、

6-クロロ-6,7,7-トリフルオロ-6,7-ジヒドロ-1H-(1,4)-ジオキシノ(2,3-エ)ベンゾイミダゾール-2-チオールまたは6,7-ジヒドロ-1H-(1,4)-ジオキシノ(2,3-エ)ベンゾイミダゾール-2-チオールと2-クロロメチル-4,5-ジメトキシ-3-メチルビリジニウムクロリドとを反応させることによつて

6,6,7-トリフルオロ-6,7-ジヒドロ-2-[(4,5-ジメトキシ-3-メチル-2-ビリジル)メチルチオ]-1H-(1,4)-ジオキシノ(2,3-エ)ベンゾイミダゾール、

6-クロロ-6,7,7-トリフルオロ-6,7-ジヒドロ-2-[(4,5-ジメトキシ-3-メチル-2-ビリジル)メチルチオ]-1H-(1,4)-ジオキシノ(2,3-エ)ベンゾイミダゾール及び

6,7-ジヒドロ-2-[(4,5-ジメトキシ-3-メチル-2-ビリジル)メチルチオ]-1H-(1,4)-ジオキシノ(2,3-エ)ベン

ゾール。残渣を塩化メチレン/ジイソプロピルエーテルで再結晶する。0.62g(理論量の75%)の標題化合物が得られる；分解点189~90℃。

同様に、例13で挙げた他の硫化物をエークロロベルオキシ安息香酸で酸化することによつて

6,6,7-トリフルオロ-6,7-ジヒドロ-2-[(4,5-ジメトキシ-3-メチル-2-ビリジル)メチルスルフィニル]-1H-(1,4)-ジオキシノ(2,3-エ)ベンゾイミダゾール、

6-クロロ-6,7,7-トリフルオロ-6,7-ジヒドロ-2-[(4,5-ジメトキシ-3-メチル-2-ビリジル)メチルスルフィニル]-1H-(1,4)-ジオキシノ(2,3-エ)ベンゾイミダゾール及び

6,7-ジヒドロ-2-[(4,5-ジメトキシ-3-メチル-2-ビリジル)メチルスルフィニル]-1H-(1,4)-ジオキシノ(2,3-エ)ベンゾイミダゾールが得られる。

ゾイミダゾールが得られる。

14. 2,2-ジフルオロ-6-[(4,5-ジメトキシ-3-メチル-2-ビリジル)メチルスルフィニル]-5H-(1,3)-ジオキソロ(4,5-エ)ベンゾイミダゾール

塩化メチレン10ml中の2,2-ジフルオロ-6-[(4,5-ジメトキシ-3-メチル-2-ビリジル)メチルチオ]-5H-(1,3)-ジオキソロ(4,5-エ)ベンゾイミダゾール0.80gの-40℃に冷却した懸濁液へ10分間で塩化メチレン中、エークロロベルオキシ安息香酸の0.1M溶液21mlを滴加する。更に20分間攪拌し、その際温度を-20℃に上昇させ、トリエチルアミン0.5mlを添加し、反応混合物を各場合に5%のチオ硫酸ナトリウム及び5%の炭酸ナトリウムの溶液40ml中にそそぎ込む。層の分離後に水相を更に二回20mlずつの塩化メチレンで抽出する；合わせた有機相はそれぞれ5mlのチオ硫酸ナトリウム及び炭酸ナトリウムの溶液から成る混合物で洗浄し、乾燥させ、濃

15. 6-[(4,5-ジメトキシ-2-ビリジル)メチルチオ-5H-(1,3)-ジオキソロ(4,5-エ)ベンゾイミダゾール]

例13に記載した操作方法に従つて5H-(1,3)-ジオキソロ(4,5-エ)ベンゾイミダゾール-6-チオール0.85gと2-クロロメチル-4,5-ジメトキシビリジニウムクロリド0.98gとをエタノール10ml及び水10ml中で1M水酸化ナトリウム溶液8.5mlを添加して反応させることによつて20時間の反応時間の後にそして溶剤を減圧で濃縮して10mlの量にした後にかつ色がかつた固形物質が得られる。粗生成物を塩化メチレン30mlに溶解させ、漂白土(例えばTonsil[®])で澄ませ、濃縮し、ジイソプロピルエーテルを添加して晶出させ、今や淡黄色の固形物質をメタノール5ml中で十分に煮る。融点が198~200℃の無色の固形物質として0.90g(理論量の60%)の標題化合物が得られる。

16. 6-[(4,5-ジメトキシ-2-ビリジル)

メチルスルフィニル)-5H-(1,3)-ジ
オキソロ[4,5-ε]ベンゾイミダゾール

例14に記載した操作方法に従つて、6-(4,5-ジメトキシ-2-ビリジル)メチルチオ)-5H-(1,3)-ジオキソロ[4,5-ε]ベンゾイミダゾール0.7gをm-クロロペルオキシ安息香酸の0.1M溶液2.3mlで酸化することによつて、ジエチルエーテルで再結晶した後に、融点が199℃(分解)の無色の結晶の形で0.27gの標題化合物が得られる。

17. 2,2-ジフルオロ-6-[(3,4-ジメトキシ-2-ビリジル)メチルチオ]-5H-(1,3)-ジオキソロ[4,5-ε]ベンゾイミダゾール

例15に記載した操作方法に従つて、2,2-ジフルオロ-5H-(1,3)-ジオキソロ[4,5-ε]-ベンゾイミダゾール-6-チオール0.69g(3mmol)と2-クロロメチル-3,4-ジメトキシビリジニウムクロリド0.67g(3mmol)とをエタノール10mlと水10mlと

シ-8-メチルビリジニウムクロリド0.95g(4mmol)と一緒にイソプロパノール30ml中で攪拌下で加熱して沸騰させる。析出した固形物質を濾取し、イソプロパノールと一緒に十分に攪拌し、再度濾取し、恒量になるまで乾燥させる。融点が206℃(分解)の無色の固形物質として標題化合物の二塩酸塩を1.0g(理論量の59%)得る。

19. 2,2-ジフルオロ-6-[(4,5-ジメトキシ-2-ビリジル)メチルチオ]-5H-(1,3)-ジオキソロ[4,5-ε]ベンゾイミダゾール

エタノール9ml及び水4ml中2,2-ジフルオロ-5H-(1,3)-ジオキソロ[4,5-ε]ベンゾイミダゾール-6-チオール0.69g及び2-クロロメチル-4,5-ジメトキシビリジニウムクロリド0.67gの50℃に加熱した溶液へ、1分間で1M水酸化ナトリウム溶液6.3mlを滴加する。透明な反応混合物を20℃に冷却すると短時間後に無色の沈殿が析出する。更

の混合物中で2M水酸化ナトリウム溶液5.3mlを添加して反応させることによつて10時間の反応時間の後に融点が185~187℃の微細結晶の無色の粉末として1.05g(理論量の92%)の標題化合物が得られる。

同様に、5H-(1,3)-ジオキソロ[4,5-ε]ベンゾイミダゾール-6-チオールと2-クロロメチル-3,4-ジメトキシビリジニウムクロリドとを反応させることによつて、6-[(3,4-ジメトキシ-2-ビリジル)メチルチオ)-5H-(1,3)-ジオキソロ[4,5-ε]ベンゾイミダゾール(融点155~157℃)が得られる。

18. 6-[(4,5-ジメトキシ-3-メチル-2-ビリジル)メチルチオ]-5H-(1,3)-ジオキソロ[4,5-ε]ベンゾイミダゾール

5H-(1,3)-ジオキソロ[4,5-ε]ベンゾイミダゾール-6-チオール0.78g(4mmol)を2-クロロメチル-4,5-ジメトキ

シ-8-メチルビリジニウムクロリド0.95g(4mmol)と一緒にイソプロパノール30ml中で攪拌下で加熱して沸騰させる。析出した固形物質を濾取し、イソプロパノールと一緒に十分に攪拌し、再度濾取し、恒量になるまで乾燥させる。融点が206℃(分解)の無色の固形物質として標題化合物の二塩酸塩を1.0g(理論量の59%)得る。

同様に、6,6,7-トリフルオロ-6,7-ジヒドロ-1H-(1,4)-ジオキシノ[2,3-ε]ベンゾイミダゾール-2-チオール、6-クロロ-6,7,7-トリフルオロ-6,7-ジヒドロ-1H-(1,4)-ジオキシノ[2,3-ε]ベンゾイミダゾール-2-チオール、または6,7-ジヒドロ-1H-(1,4)-ジオキシノ[2,3-ε]ベンゾイミダゾール-2-チオールと2-クロロメチル-4,5-ジメトキシ-ビリジニウムクロリドとを反応させることによつて、

6,6,7-トリフルオロ-6,7-ジヒドロ-2-[(4,5-ジメトキシ-2-ビリジル)メチ

ルチオ}-1H-(1,4)-ジオキシノ〔2,3-
-エ〕ベンゾイミダゾール、

6-クロロ-6,7,7-トリフルオロ-6,
7-ジヒドロ-2-〔(4,5-ジメトキシ-2-
-ビリジル)メチルチオ}-1H-(1,4)-
ジオキシノ〔2,3-エ〕ベンゾイミダゾール及
び、

6,7-ジヒドロ-2-〔(4,5-ジメトキシ-
-2-ビリジル)メチルチオ}-1H-(1,4)-
-ジオキシノ〔2,3-エ〕ベンゾイミダゾール
が得られる。

20. 2,2-ジフルオロ-6-〔(4,5-ジメトキ
シ-2-ビリジル)メチルスルフィニル〕-
5H-(1,3)-ジオキソロ〔4,5-エ〕-
ンゾイミダゾール

2,2-ジフルオロ-6-〔(4,5-ジメト
シ-2-ビリジル)メチルチオ}-5H-(1,3)-
-ジオキソロ〔4,5-エ〕ベンゾイミダゾール

同様に、例17をいし19で挙げた他の硫化
物を次亜塩素酸ナトリウム溶液で酸化すること
によつて

2,2-ジフルオロ-6-〔(3,6-ジメトキ
シ-2-ビリジル)メチルスルフィニル〕-5H-
-(1,3)-ジオキソロ-〔4,5-エ〕-ベン
ゾイミダゾール〔融点177~178℃(分解)〕、

6-〔(4,5-ジメトキシ-3-メチル-2-
-ビリジル)メチルスルフィニル〕-5H-
〔1,3〕-ジオキソロ-〔4,5-エ〕-ベン
ゾイミダゾール、

6,6,7-トリフルオロ-6,7-ジヒドロ-2-
-〔(4,5-ジメトキシ-2-ビリジル)メチ
ルスルフィニル〕-1H-(1,4)-ジオキシ
ノ〔2,3-エ〕ベンゾイミダゾール、

6-〔(3,4-ジメトキシ-2-ビリジル)
メチルスルフィニル〕-5H-(1,3)-ジ
オキソロ〔4,5-エ〕ベンゾイミダゾール〔融点
170~171℃(分解)〕、

6-クロロ-6,7,7-トリフルオロ-6,7-

0.76gをジオキサン10ml及び1N水酸化ナ
トリウム溶液2mlの中に溶解させる。氷冷しな
がら先ず等モル量の——1モル当り1モルの水酸
化ナトリウム溶液を加えた——滴定した次亜塩
素酸ナトリウム水溶液を加え、1時間後に再度
1当量そして5時間後に等モルの半分の量次亜
塩素酸ナトリウムを完全な反応が実現されるよ
うに添加する。4時間の反応時間の後に5%の
チオ硫酸ナトリウム溶液5mlと追加の25mlの
ジオキサンとを加え、上のジオキサン相を分離
し、一回5mlのチオ硫酸ナトリウム溶液で洗浄
し、回転蒸留器で濃縮する。油状の残渣を水20
ml及び酢酸エチル10mlの中に溶解させ、pH6.8
の緩衝液約100mlでpH7にする。析出した固
形物質をスツチエで吸引ろ取し、水で洗い、
0℃でアセトンと一緒に十分に攪拌し、乾燥さ
せる。無色の結晶の形で0.7g(理論量の87%)
の標題化合物が得られる；21.1~21.3℃で
分解。

ジヒドロ-2-〔(4,5-ジメトキシ-2-ビ
リジル)メチルスルフィニル〕-1H-(1,4)-
-ジオキシノ〔2,3-エ〕ベンゾイミダゾール
及び

6,7-ジヒドロ-2-〔(4,5-ジメトキシ-
-2-ビリジル)メチルスルフィニル〕-1H-
-〔1,4〕-ジオキシノ〔2,3-エ〕ベンゾイ
ミダゾール
が得られる。

21. 2-メルカプト-5-〔1,1,2,2-テトラフ
ルオロエトキシ〕-1H-ベンゾイミダゾー
ル

(a) 1-ニトロ-4-〔1,1,2,2-テトラフル
オロエトキシ〕ベンゼン55gをエタノール
300ml中で10%のパラジウム炭0.5gで
回転水素添加装置で大気圧で1時間20~45
℃で水素添加し、触媒をろ別し、溶液を40
℃で減圧で濃縮する。4-〔1,1,2,2-テト
ラフルオロエトキシ〕アニリンを氷酢酸100
mlで希釈し、無水酢酸25mlを室温で滴加し、

30分後に水2mlを加え、短時間後に溶液を50℃で減圧で濃縮し、氷水500mlを加える。融点が121~122℃の5.6g(97%)のN-(4-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)-アセトアミドが得られる。

(b) 前記の化合物5.5gをジクロルメタン580mlに溶解させ、100%の硝酸5.5mlを10分間の中に室温で滴加し、更に6時間攪拌する。次に有機溶液を炭酸ナトリウム水溶液及び水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮する。(シクロヘキサンから)融点が80~81℃の6.5g(100%)のN-(2-ニトロ-4-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル)-アセトアミドを得る。

(c) 前記の化合物6.3gをメタノール450mlに溶解させ、室温で6M水酸化ナトリウム溶液10.6mlを滴加し、氷浴で冷却し、水900mlを滴加することによつて5.3g(98%)の2-ニトロ-4-(1,1,2,2-テトラフル

オロエトキシ)-アニリンを沈殿させる(融点85~86℃)。

(d) 前記の化合物3.3gをイソプロパノール約600ml中で10%のパラジウム炭1gで回転水素添加装置で加圧せずに室温で水素添加する。触媒を吸引し取り、4Mのエーテル中の塩化水素で融点が275~276℃(分解)の5.4g(89%)の4-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)-1,2-フェニレンジアミン-ジヒドロクロリドを沈殿させる。

(e) 前記の化合物3.3gにエタノール530ml、水60ml、水酸化ナトリウム8.9g及び(イソプロパノールで再結晶した)カリウム-0-エチルジチオカーボネート2.3gを加え、15時間還流下で加熱して沸騰させる。氷水1.2gを加え、水酸化ナトリウム溶液でpH3~1.4にし、活性炭で澄ませ、希塩酸でpH3.5まで沈殿させる。(イソプロパノールから)融点が316~319℃の標題化合物2.7g(91%)を得る。

22. 2-メルカプト-5-トリフルオロメトキシ-1H-ベンゾイミダゾール

例21(a)と同様に、4-トリフルオロメトキシ-1,2-フェニレンジアミン-ジヒドロクロリド(0.455, 234084, 1961を参照)とカリウム-0-エチルジチオカーボネート及び水酸化ナトリウム溶液とをエタノール中で反応させることによつて75%の収率で融点が305~307℃(分解、トルエンから)の標題化合物を得る。

23. 2-メルカプト-5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1H-ベンゾイミダゾール

(a) 50gの1-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4-ニトロベンゼン(Synthesis 1980, 第727頁)を例21(a)と同様に水素添加し、アセチル化する。50g(95%)のN-(4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)アセトアミド(融点140~141℃)を得る。

(b) 前記の化合物4.2gを100%硝酸9.7ml

と一緒に水酢酸290ml中で18時間室温で攪拌し、水で沈殿させる。4.7g(94%)のN-(2-ニトロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)-アセトアミド(融点117~118℃)を得る。

(c) 前記の化合物4.7gを例21(c)と同様に水素添加し、5.8.7g(97%)の2-ニトロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-アニリン(融点84~85℃)を得る。

(d) 前記の化合物3.7gを例21(d)と同様に水素添加し、融点が230~233℃(分解)の4.1g(94%)の4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-1,2-フェニレンジアミン-ジヒドロクロリドを得る。

(e) 例21(e)と同様に、前記の化合物3.6gから3.0g(94%)の標題化合物(融点288~290℃)を得る。

24. 5-クロロジフルオロメトキシ-2-メルカプト-1H-ベンゾイミダゾール

- (a) 10.0 g の N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-アセトアミド (融点 101~103℃、4-クロロジフルオロメトオキシアニリン及び無水酢酸から) 及び 100 多硝酸 12.3 ml をジクロルメタン 80 ml 中で 4 時間 20℃ で攪拌する。炭酸水素カリウム水溶液で中和し、有機層を濃縮し、11.4 g (96%) の N-(4-クロロジフルオロメトキシ-2-ニトロフェニル)-アセトアミド (融点 89~91℃) を得る。
- (b) 5℃ でメタノール 200 ml 中の前記化合物 10.5 g へメタノール中ナトリウムメチラートの 30 多溶液 8.6 ml を滴加し、2 時間冷却せずに攪拌し、氷水を加え、pH 8 にし、8.7 g (97%) の 4-クロロジフルオロメトキシ-2-ニトロアニリン (融点 40~42℃) を得る。
- (c) 前記の化合物 8.5 g を 10 多のパラジウ

- (b) 例 24b と同様にそれから 96% の収率で 4-ジフルオロメトキシ-2-ニトロアニリン (融点 68~70℃) を得る。
- (c) 例 24c と同様に 94% の収率で 4-ジフルオロメトキシ-1,2-フェニレンジアミン-ジヒドロクロリドを得る。
- (d) 例 24a と同様に 78% の収率で融点が 250~252℃ (イソプロパノールから) の標題化合物を得る。

26. 5,6-ジス(ジフルオロメトキシ)-2-メルカプト-1H-ベンゾイミダゾール

- (a) 水 500 ml 及びジオキサン 400 ml 中ブレンツカテキン 100 g、水酸化ナトリウム 220 g 及び亜二チオン酸ナトリウム 60 g の溶液中へ 50~55℃ で 275 g のクロロジフルオロメタンをエル・エヌ・セドバ (L.N. Sedova) 等, Zh.Org.Khim 6, 568 (1970) と同様に導入する。6.1~6.2℃ / 1.0~1.1 kPa で蒸留して 1,2-ビス(ジフルオロメトキシ)ベンゼンと 2-ジ

炭 0.8 g で加圧せずにメタノール 200 ml 中で水素添加し、濃塩酸を加え、伊過し、濃縮し、ジイソプロピルエーテルと一緒に攪拌する。8.5 g (97%) の 4-クロロジフルオロメトキシ-1,2-フェニレンジアミン-ジヒドロクロリドを得る。

- (d) 前記の化合物 8.5 g から、例 21 (e) と同様に、融点が 268~270℃ (分解) の 6.3 g (72%) の標題化合物が得られる。

25. 5-ジフルオロメトキシ-2-メルカプト-1H-ベンゾイミダゾール

- (a) 11.8 g の N-(4-ジフルオロメトキシフェニル)-アセトアミド (L.M. Jagupol'skii 等, J. General Chemistry (USSR) 39, 190 (1969)) をジクロルメタン 200 ml 中で 100 多塩酸 12.1 ml と一緒に 1.5 時間室温で攪拌する。21 (b) と同様に、13.5 g (92%) の N-(4-ジフルオロメトキシ-2-ニトロ)フェニル)-アセトアミド (融点 71~73℃) を得る。

フルオロメトキシフェノールとの混合物を得、これをシクロヘキサン/酢酸エーテル (4:1) によるシリカゲルでのクロマトグラフィーによつて分離する。

- (b) ジクロルメタン 150 ml 中 1,2-ビス(ジフルオロメトキシ)ベンゼン 15 g 及び 100 多の硝酸 15 ml の溶液を 7 時間室温で攪拌する。炭酸水素カリウム溶液で中和し、有機層を分離し、シクロヘキサン/酢酸エーテル (4:1) によつてシリカゲルでクロマトグラフィーする。1,2-ビス(ジフルオロメトキシ)-4-ニトロベンゼンを得る。例 21a と同様にこれを水素添加し、アセチル化して N-(3,4-ビス(ジフルオロメトキシ)フェニル)アセトアミド (融点 81~83℃) にする。例 21 と同様に更に N-(4,5-ビス N-(4,5-ビス(ジフルオロメトキシ)-2-ニトロフェニル)アセトアミド (融点 65~67℃)、N-(4,5-ビス(ジフルオロメトキシ)

- 2 - ニトロ アニリン (融点 $107 \sim 109^\circ\text{C}$)、4,5 - ビス (ジフルオロメトキシ) - 1,2 - フェニレンジアミン - ジヒドロクロリド及び融点が $285 \sim 287^\circ\text{C}$ (分解; イソプロパノールから) の標題化合物を得る。

27. 5 - ジフルオロメトキシ - 2 - メルカプト - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾール

(a) 水 300 ml 及びジオキサン 300 ml 中グアヤコール 55.5 g 及び水酸化ナトリウム 130 g の溶液中へ 60°C でクロロジフルオロメタン約 58 g を導入する。混合物を 10°C で通過し、有機層を分離し、無水の炭酸カリウムで乾燥させ、蒸留する。沸点が $75 \sim 76^\circ\text{C} / 0.9\text{ kPa}$ の 56 g (73%) の 1 - ジフルオロメトキシ - 2 - メトキシベンゼンを得る。

(b) ジクロルメタン 230 ml 中前記化合物 47 g の溶液へ $0 \sim 5^\circ\text{C}$ でジクロルメタン 90 ml 中 100% 硝酸 33.6 ml の溶液を滴加し、

pH 8 まで加え、 99% の収率で 5 - ジフルオロメトキシ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロアニリン (融点 $144 \sim 145^\circ\text{C}$) を得る。

(c) 前記の化合物 25 g をメタノール 300 ml 中で 10% のパラジウム炭 1.25 g で例 21d に従って水素添加する。融点が $218 \sim 220^\circ\text{C}$ (分解) の 26 g (88%) の 3 - ジフルオロメトキシ - 4 - メトキシ - 1,2 - フェニレンジアミン - ジヒドロクロリドを得る。

(2) 前記の化合物 25 g と 19 g のカリウム - 0 - エチルジチオカーボネートとを例 21e に従って反応させる。融点が $280 \sim 282^\circ\text{C}$ (分解; イソプロパノールから) の 20 g (89%) の標題化合物を得る。

28. 5 - ジフルオロメトキシ - 6 - フルオロ - 2 - メルカプト - 1 H - ベンゾイミダゾール

(a) 例 27a と同様に 2 - フルオロフェノール及びクロロジフルオロメタンから 1 - ジフルオロメトキシ - 2 - フルオロベンゼン

30 分後に氷水 250 ml を加え、炭酸水素カリウムで中和する。乾燥させた有機相を減圧で濃縮し、残渣をシクロヘキサンで再結晶する。 53 g (90%) の 1 - ジフルオロメトキシ - 2 - メトキシ - 5 - ニトロベンゼン (融点 $48 \sim 49^\circ\text{C}$) を得る。これを例 21a と同様に水素添加し、アセチル化する。 90% の収率で N - (3 - ジフルオロメトキシ - 4 - メトキシフェニル) アセトアミド (融点 $129 \sim 130^\circ\text{C}$) を得る。

(c) 前記化合物 46 g を 100% 硝酸 33 ml でジクロルメタン中で前記処方と同様にニトロ化する。 99% の収率で N - (5 - ジフルオロメトキシ - 4 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル) アセトアミド (融点 $116 \sim 117^\circ\text{C}$) を得る。

(d) 前記化合物 54 g をメタノール 810 ml 中で 1 時間 50% のメタノール性ナトリウムメチラート溶液 44.8 ml と一緒に室温で攪拌する。減圧で濃縮し、氷水及び氷酢酸を

(沸点 $7.6^\circ\text{C} / 10\text{ kPa}$; $n_D^{20} = 1.4540$) を得る。

(b) ジクロルメタン 300 ml 中の前記化合物 30 g へ、 -10°C で 100% の硝酸 38.4 ml を滴加し、 1 時間 -10°C でそして 2.5 時間 0°C で攪拌する。氷水を加え、中性にし、酢酸エステル/シクロヘキサン ($4:1$) によつてシリカゲルでクロマトグラフィーする。約 90% の 1 - ジフルオロメトキシ - 2 - フルオロ - 4 - ニトロベンゼンと 10% の 1 - ジフルオロメトキシ - 2 - フルオロ - 5 - ニトロベンゼンとを (NMR - スペクトル) 含む 34 g の油を得る。

(c) 前記の混合物 30 g を例 21a と同様に水素添加してアセチル化する。トルエンで再結晶して融点が $112 \sim 113^\circ\text{C}$ の 21 g (65%) の N - (4 - ジフルオロメトキシ - 3 - フルオロフェニル) アセトアミドを得る。

(d) ジクロルメタン 200 ml 中の前記化合物 20 g へ 20°C で 100% の硝酸 22.5 ml を

30分間の中に滴加し、15時間室温度で攪拌する。例27cと同様に、89%の収率で融点が72~74℃(シクロヘキサンから)のⅡ-(4-ジフルオロメトキシ-5-フルオロ-2-ニトロフェニル)アセトアミドを得る。1M塩酸と一緒にメタノール中で60℃で数時間攪拌することによつて95%の収率で融点が95~97.5℃の4-ジフルオロメトキシ-5-フルオロ-2-ニトロアニリン及び例27eと同様に85%の収率で4-ジフルオロメトキシ-5-フルオロ-1,2-フェニレンジアミン-ジヒドロクロリドを得る。210℃から分解。

- (e) 前記化合物15gとカリウム-0-エチルジチオカーボネートとを例21eに従つて反応させる。融点が275~276℃(分解、イソプロパノールから)の11.1g(84%)の標題化合物を得る。

29. 2,2-ジフルオロ-5H-(1,3)-ジ
オキシロ[4,5- α]ベンゾイミダゾール

取する。融点が365~370℃(分解)の24g(91%)の標題化合物を得る。

30. 6,6,7-トリフルオロ-4,7-ジヒドロ
-1H-(1,4)-ジオキシノ[2,3- α]
ベンゾイミダゾール-2-チオール

- (a) 2,2,3-トリフルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシノ50gへ5℃で1時間中の中に69%の硝酸59.5mlと97%の硫酸46mlとの混合物を滴加する。1時間10℃で、1時間20℃でそして5分間40℃で攪拌し、200gの水にそそぎ、ジクロルメタンで抽出し、水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧で蒸留する。沸点68.5℃(0.15 mm bar)そして n_D^{20} 1.5080の58g(94%)の、2,2,3-トリフルオロ-2,3-ジヒドロ-6-ニトロ-(及び7-ニトロ)-1,4-ベンゾジオキシノの混合物を得る。10mの溶解シリカカラム(Fused Silica Saulo)(Chrompack社)によるガスクロマトグラムは2:3の比の

-6-チオール

- (a) 4-アミノ-2,2-ジフルオロ-5-ニトロ-1,3-ベンゾジオキシノール30gをメタノール300ml中で10%のパラジウム炭0.5gで回転水素添加装置で大気圧及び室温で水素添加し、2.5当量のメタノール性塩化水素溶液を加え、通過し、溶液を減圧で濃縮し、イソプロパノール及びエーテルを加え、融点が232~233℃(分解)の35g(97%)の2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキシノール-4,5-ジアミン-ジヒドロクロリドを得る。
- (b) エタノール300ml中の前記化合物30gに水55ml中の(イソプロパノールで再結晶した)カリウム-0-エチルジチオカーボネート24g及び水酸化ナトリウム9.2gを加え、15時間還流下で加熱して煮沸させる。1.5%の水にそそぎ、水酸化ナトリウム溶液でpH14にし、活性体で澄ませ、濃塩酸で熱時沈殿させ、沈殿を冷時吸引ろ

二つのピークを示す。

- (b) 35gの異性体混合物をエタノール400ml中で10%のパラジウム炭3gで大気圧そして20~30℃で回転水素添加装置で水素添加し、減圧で濃縮する。30.5g(100%)の、6-アミノ-(及び7-アミノ)-2,2,3-トリフルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシノの液状混合物を得る。
- (c) 28gの前記異性体混合物に20~30℃で、無水酢酸15.3gと氷酢酸15mlとから成る混合物を滴加し、30分間30℃で攪拌し、水1mlを加え、30分間30℃で攪拌し、溶剤を減圧で蒸留により除く。トルエンで再結晶することによつて融点が128~133℃の異性体アセトアミノ誘導体の混合物のフラクション19gを得る。
- (d) ジクロルメタン200ml中に懸濁させたアセトアミノ誘導体の異性体混合物17gへ-6ないし-8℃で、ジクロルメタン60

ml中に溶解させた100%の硝酸14mlを滴加し、2時間0℃でそして一夜室温で攪拌する。氷110gにそそぎ、有機相を分離し、水で洗い、減圧で濃縮する。残渣(19.8g)をエタノール20mlで再結晶する。6-アセトアミノ-2,2,3-トリフルオロ-2,3-ジヒドロ-7-ニトロ-1,4-ベンゾジオキシンと7-アセトアミノ-2,2,3-トリフルオロ-2,3-ジヒドロ-6-ニトロ-1,4-ベンゾジオキシンとの混合物15.5gを得る。

- (a) 前記の生成物の混合物14.5gをメタノール80mlに懸濁させ、30℃に加熱しながら5M水酸化ナトリウム溶液30mlを滴加する。更に0.5時間室温で攪拌し、氷200gにそそぎ、6-アミノ-2,2,3-トリフルオロ-2,3-ジヒドロ-7-ニトロ-1,4-ベンゾジオキシンと7-アミノ-2,2,3-トリフルオロ-2,3-ジヒドロ-6-ニトロ-1,4-ベンゾジオキシンとの混合

と混合し、1.7時間還流下で加熱して煮沸させる。氷500gにそそぎ、水酸化カリウム溶液でpH12~13にし、活性炭で澄ませ、濃塩酸で沈殿させる。アルカリ性の水性-アルコール性溶液から酸で再び沈殿させることによつて、融点が309~310℃(分解)の10g(9.8%)の標題化合物を得る。

31. 6-クロロ-6,7,7-トリフルオロ-6,7-ジヒドロ-1H-[1,4]-ジオキシノ(2,3-イ)ベンゾイミダゾール-2-チオール

- (a) 2-クロロ-2,3,3-トリフルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン18gへ5℃で6.5%の硝酸18.3mlと9.7%の硫酸15.4mlとの混合物を滴加し、2時間5~10℃で攪拌し、氷にそそぐ。塩化メチレンで抽出し、2-クロロ-2,3,3-トリフルオロ-2,3-ジヒドロ-6-ニトロ(及び7-ニトロ)-1,4-ベンゾジオキシンの混合物21.3gを油として得る。

物11.7gを得る。試料をシクロヘキサン/酢酸エチル(4:1)でシリカゲルカラムによつて、デューテロクロホルムでの60MHzの装置によるNMR-スペクトルが同一の、融点が110.5~111.5℃及び120~121℃の二つの純粋な異性体に分離する。

- (c) 前記の異性体混合物10.9gをメタノール500ml中で室温そして大気圧で10%のバラジウム炭1gで2.5時間の中に水素添加する。30mlの4Mのメタノール中の塩化水素を滴加し、戸過し、減圧で濃縮し、エーテル100mlと一緒に攪拌する。12.6g(9.8%)の2,2,3-トリフルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6,7-ジアミンジヒドロクロリド(融点>250℃)を得る。

- (d) 前記化合物12g及び(イソプロペノールで再結晶した)カリウム-O-エチルジチオカーボネート8.5gをエタノール120ml中で4M水酸化カリウム水溶液20.6ml

- (b) 例30(b)と同様にそれから9.5%の収率で2-クロロ-2,3,3-トリフルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-(及び7-)アミンの油状混合物を得る;これは例30(a)に従つて相当するアセトアミノ誘導体の混合物に定量的に変えられる。

- (c) 前記の混合物19gをシクロルメタン190ml中で100%の硝酸16mlと一緒に攪拌し、反応生成物をシクロヘキサン/酢酸エチル(4:1)によるシリカゲルでのクロマトグラフィーによつて精製する。6-アセトアミノ-2-クロロ-2,3,3-トリフルオロ-6,7-ジヒドロ-7-ニトロ-1,4-ベンゾジオキシンと7-アセトアミノ-2-クロロ-2,3,3-トリフルオロ-6,7-ジヒドロ-6-ニトロ-1,4-ベンゾジオキシンとの混合物15gを淡黄色の油として得る。

- (d) メタノール100ml中の前記混合物14.5g

へ5℃でメタノール中ナトリウムメチラートの30%溶液10.2mlを滴加し、1.5時間冷却せずに攪拌し、氷にそそぎ、希塩酸で中和し、ジクロルメタンで抽出し、減圧で濃縮する。6-アミノ-2-クロロ-2,3,5-トリフルオロ-2,3-ジヒドロ-7-ニトロ-1,4-ベンゾジオキシンと7-アミノ-2-クロロ-2,3,5-トリフルオロ-2,3-ジヒドロ-6-ニトロ-1,4-ベンゾジオキシンとの混合物12.7gを橙色の油として得る。

(e) 前記の混合物12.4gを例30(d)と同様に水素添加する。12.6g(99%)の2-クロロ-2,3,5-トリフルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6,7-ジアミン-ジヒドロクロリドを得る。

(f) 前記の化合物12.4gを例30(e)と同様に9.1gのカリウム-0-エチルジチオカーボネート及び水酸化カリウム溶液とエタノール中で反応させる。融点が288~290℃

の標題化合物2-クロロメチル-4,5-ジメトキシ-ビリジニウムクロリドを無色の固形物質として得る；160~61℃で分解。

(b) 2-ヒドロキシメチル-4,5-ジメトキシ-ビリジン4,5-ジメトキシ-2-メチルビリジン-1-オキシド19gを30分間で、80℃に加熱した無水酢酸60mlへ、温度が100℃以上に上がらないように加える。更に45分後に85℃で過剰の無水酢酸を減圧で蒸留により除き、中間体の2-アセトキシメチル-4,5-ジメトキシビリジンから事実上成る油状の暗色の残渣を2N水酸化ナトリウム溶液80mlと一緒に1時間80℃で攪拌する。水80mlで希釈しそして冷却した後、8回100mlずつの塩化メチレンで抽出し、合わせた有機相を二回1N水酸化ナトリウム溶液で洗い、乾燥させ、濃縮し、結晶質のかつ色がかつた残渣をトルエンで再結晶する。融点が122~24℃の1.4g(理論量の74%)の2

(分解)の9.6g(74%)の標題化合物を得る。

32. 2-クロロメチル-4,5-ジメトキシ-ビリジニウムクロリド

(a) 2-クロロメチル-4,5-ジメトキシ-ビリジニウムクロリド

塩化メチレン40ml中2-ヒドロキシメチル-4,5-ジメトキシビリジン5gの0℃に冷却した溶液へ1時間で、塩化メチレン10mlに溶解させた塩化チオニル5mlを滴加し、次に4時間20℃で攪拌し、その際反応混合物は赤色に着色し、トルエン5mlを加え、回転蒸発器で完全に濃縮する(30℃/5mbar)。油状残渣を50mlの熱いイソプロパノールに溶解させ、少量のトンソル(Tonsil®)で澄ませ、戸越し、再び濃縮する。トルエン10mlの中へ入れ、溶液を石油エーテルで結晶化させる。氷浴で冷却後、吸引戸取し、石油エーテルで洗い、乾燥させる。4.6g(理論量の70%)

-ヒドロキシメチル-4,5-ジメトキシビリジンを得る。

(a) 4,5-ジメトキシ-2-メチルビリジン-1-オキシド乾燥メタノール170ml中5-メトキシ-2-メチル-4-ニトロビリジン-1-オキシド16.9gの懸濁液へ30%のナトリウムメチラート溶液20mlを滴加し、15時間20℃でそして次に4時間50℃で攪拌する。氷冷しながら濃硫酸を注意深く与えることにより油7にし、濃縮し、残渣を塩化メチレン200mlと一緒に十分に攪拌し、不溶性成分を戸別し、トルエン10mlを加え、再び濃縮して乾固する。15.2g(理論量の98%)の4,5-ジメトキシ-2-メチルビリジン-1-オキシドを融点118~121℃の無色結晶として得る。

(d) 5-メトキシ-2-メチル-4-ニトロビリジン-1-オキシド

60℃に加熱した60%の硝酸35mlへ5

5-メトキシ-2-メチルビリジンは、反応混合物の温度が80℃を越えないように加える。1時間80℃で攪拌し、完全に反応させるために更に13mlの100%の硝酸を加え、更に2時間60~70℃で攪拌する。後処理のために300gの水にそそぐ。析出した黄色の沈殿をヌツチエで回収し、水で洗い、乾燥させる。乾燥した固形物質を塩化メチレン200mlと一緒に十分に煮沸し、濾過し、乾燥させる。濾液を濃縮して追加の、薄層クロマトグラフィーで純粋な生成物を単離する。融点が201~202℃の22.3g(理論量の87%)の5-メトキシ-2-メチル-4-ニトロビリジンを1-オキシドを得る、黄色の結晶

- (e) 5-メトキシ-2-メチルビリジン-1-オキシド水酢酸300ml中5-メトキシ-2-メチルビリジン60.9gの溶液へ60℃で30%の過酸化水素溶液120gを1時

(理論量の5.6%)の5-メトキシ-2-メチルビリジンを無色の油として得る。

3a. 2-クロロメチル-4,5-ジメトキシ-3-メチルビリジニウムクロリド

- (a) 2-クロロメチル-4,5-ジメトキシ-3-メチルビリジニウムクロリド

例32(a)に記載した操作方法に従って、2-ヒドロキシメチル-4,5-ジメトキシ-3-メチルビリジン2.7gと塩化チオニル4gとを塩化メチレン25ml中で反応させることによつて1時間の反応時間の後に、簡単化した後処理方法で、即ちトルエン10mlを添加し、塩化メチレンと過剰な塩化チオニルとを蒸留で除き、析出した結晶を吸引濾取し、乾燥させることによつて、3.45g(理論量の99%)の標題化合物を無色の結晶として得る; 125~26℃で分解。

- (b) 2-ヒドロキシメチル-4,5-ジメトキシ-3-メチルビリジン

間で滴加し、3時間攪拌する。活性は二酸化マンガンを添加して過剰な過化合物を分解させた後、濾過し、濃縮し、残渣を酢酸エチル500ml中で熱時置ませ、再び濃縮し、0.3mbarで蒸留する。54g(理論量の77%)の5-メトキシ-2-メチルビリジン-1-オキシドを速かに凝固する油(沸点130℃)として得る; 融点80~84℃。

- (f) 5-メトキシ-2-メチルビリジン

メタノール400ml及びジメチルスルホキシド500ml中水酸化カリウム84gの溶液へ1時間で3-ヒドロキシ-6-メチルビリジン150mlを加える。メタノールを回転蒸発器で除いた後、水冷しながら、ジメチルスルホキシド100mlに溶解させたヨウ化メチル213gを滴加し、15時間20℃で攪拌し、反応混合物を水蒸気蒸留する。留出物を抽出器で連続的に塩化メチレンによつて抽出し、抽出液を濃縮する。85g

4,5-ジメトキシ-2,3-ジメチルビリジン-1-オキシド4.5gを無水酢酸20ml中で30分間110℃に加熱し、次に回転蒸発器で濃縮する。中間体の2-アセトキシメチル-4,5-ジメトキシ-3-メチルビリジンから成る油状残渣を3N水酸化ナトリウム溶液30ml中で2時間80℃で攪拌し、冷却後五回30mlずつの塩化メチレンで抽出し、合わせた有機相を二回2N水酸化ナトリウム溶液で洗い、乾燥させ、濃縮し、残渣を石油エーテルと攪拌して混ぜ、吸引濾取し、乾燥させる。融点が91~92℃の4.0g(理論量の89%)の2-ヒドロキシメチル-4,5-ジメトキシ-3-メチルビリジンを得る。

- (c) 4,5-ジメトキシ-2,3-ジメチルビリジン-1-オキシド4,5-ジメトキシ-2,3-ジメチルビリジン6.3gを塩化メチレン120mlに溶解させ、継続的に20gのm-クロルペルオキシ安息香酸を加え、先ず

2時間20℃でそして次に4時間40℃で攪拌する。5M水酸化ナトリウム溶液20mlを添加した後、三回5mlのチオ硫酸ナトリウム-及び5mlの炭酸ナトリウム-溶液から成る混合物で洗い、水相を二回塩化メチレンで再び抽出し、合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮する。

4.6g (理論量の66%)の4,5-ジメトキシ-2,3-ジメチルビリジンを1-オキシドを得る。塩化メチレン/メタノール19:1での R_f -値は0.25になる。

(d) 4,5-ジメトキシ-2,3-ジメチルビリジン

例32(d)に記載した操作方法に従つて、5-ヒドロキシ-4-メトキシ-2,3-ジメチルビリジン9.18gをジメチルスルホキシド50ml中で先ず水酸化ナトリウム3.6gと、次にヨウ化メチル8.95gと反応させることによつて7.4g (理論量の74%)の4,5-ジメトキシ-2,3-ジメチルビリジ

液で再び抽出しそして次に、合わせた水相を、半ば濃縮した塩酸で、攪拌しながらpH7.5にする。析出した固形物質を回収し、洗浄し、恒量になるまで乾燥する。融点が274~276℃の5-ヒドロキシ-4-メトキシ-2,3-ジメチルビリジンを得る。

34. 2-クロロメチル-3,4-ジメトキシ-ビリジニウムクロリド

(a) 2-クロロメチル-3,4-ジメトキシ-ビリジニウムクロリド例32aに記載した操作方法に従つて、2-ヒドロキシメチル-3,4-ジメトキシビリジン3.38gと塩化チオニル2mlとを塩化メチレン30ml中で反応させることによつて2.5時間の反応時間の後に、例33aに記載した後処理方法によつて4.2g (理論量の93%)の標題化合物を融点が151~152℃ (分解)の無色の固形物質として得る。

(b) 2-ヒドロキシメチル-3,4-ジメトキシビリジン

ンを無色の除々に晶出する油として得る；融点36~38℃。

(c) 5-ヒドロキシ-4-メトキシ-2,3-ジメチルビリジン4-メトキシ-2,3-ジメチルビリジン-1-オキシド1000gを100℃で攪拌しながら7時間で無水酢酸3gに加え、更に3時間100℃で攪拌する。冷却させ、70℃/10mbarで完全に濃縮し、次に10⁻²mbarで蒸留する。95~145℃の沸騰区間のフラクション (中間体の5-アセトキシ-4-メトキシ-2,3-ジメチルビリジンと2-アセトキシメチル-4-メトキシ-3-メチルビリジンとから成る混合物)を取り(952g)。50℃に加熱した2M水酸化ナトリウム溶液3.5lに30分間で加える。

透明な溶液が生じるまで (約3時間)50℃で攪拌し、冷却させ、三回1lずつの塩化メチレンで抽出する。合わせた有機相を二回0.5lずつの1M水酸化ナトリウム溶

2-アセトキシメチル-3,4-ジメトキシビリジン4.8gを、2M水酸化ナトリウム溶液15mlを添加した後80℃で激しく攪拌する；その際、最初の二相混合物から均質な溶液が生じる。2時間後に冷却させ、五回30mlずつの塩化メチレンで抽出し、合わせた有機相を二回5mlずつの0.3M水酸化ナトリウム溶液で洗い、炭酸カリウムで乾燥させ、通過し、濃縮し、蒸留残渣を石油エーテルと攪拌して混ぜる。3.6g (理論量の96%)の2-ヒドロキシメチル-3,4-ジメトキシビリジンを融点が87~89℃の無色の固形物質として得る。

(c) 2-アセトキシメチル-3,4-ジメトキシビリジン無水酢酸25mlに85℃で1時間で3,4-ジメトキシ-2-メチルビリジン-1-オキシド4.8g (28mmol)を加え、1時間同じ温度で攪拌し、減圧で完全に濃縮し、かつ色の油状残渣を球入管状蒸留装置 (Kugelrohrdestille) で1Pa

で蒸留する。5.3 g (理論量の90%) の
2-アセトキシメチル-3,4-ジメトキシ
ビリジンを得る; 沸点125~130℃。

- (d) 3,4-ジメトキシ-2-メチルビリジン
-1-オキシド
3-メトキシ-2-メチル-4-ニトロビ
リジン-1-オキシド4.5 g (25 mmol)
を乾燥メタノール75 ml 中で、30%のナ
トリウムメチラート溶液4.7 ml を加えた
後に16時間40℃で撹拌する。次に冷却
し、濃硫酸でpH7にし、ろ過し、減圧で完
全に濃縮し、油状の赤色がかつた残渣をト
ルエン50 ml 中に入れ、再び不溶性成分を
ろ別し、ろ液を濃縮して乾固する。黄色の
油状残渣が氷浴で結晶する; 次にこれを石
油エーテル30 ml と一緒に(50/70)
40℃で十分に撹拌する。ろ取し、デシケ
ーターで乾燥させて融点が111~113℃の
淡黄色の結晶の形で5.2 g (理論量の88
%) の3,4-ジメトキシ-2-メチルビリ

ジン-1-オキシドを得る。

- (e) 3-メトキシ-2-メチル-4-ニトロ
ビリジン-1-オキシド水酢酸12 ml 中の
3-メトキシ-2-メチルビリジン-1-
オキシド5.4 g に80℃で6時間で濃硝酸
8 ml を2 ml ずつの四つに分けて加え、一夜
同じ温度で撹拌し、再度硝酸8 ml を6時間
で三つに分けて加え、更に15時間撹拌す
る。冷却後、氷(40 g)にそそぎ、10 M
水酸化ナトリウム溶液でpH6にし、析出し
た副生成物(3-メトキシ-2-メチル-
4-ニトロビリジン)をろ別し、四回50
ml の塩化メチレンで抽出する。乾燥後、含
ませた有機相を完全に濃縮し、残渣を少量
の塩化メチレン/石油エーテルで再結晶す
る。4.2 g (理論量の57%) の標題化合
物を融点が103~104℃の黄色の結晶の形
で得る。
- (f) 3-メトキシ-2-メチルビリジン-1
-オキシド

3-メトキシ-2-メチルビリジン15.3 g
(0.124 mol) を水酢酸100 ml に溶解させ、
80℃で30%の過酸化水素40 ml を4つ
に分けて6時間で加える。更に3時間撹拌
し、次に減圧(1.5 kPa)で濃縮し、二回
50 ml ずつの酢酸を加え、各場合に完全に
濃縮する。過化合物が検出されなくなつた
後に球入管形炉(Kugelrohrforn)で蒸留
する。120℃(1.5 Pa)で留出するフラ
クションを少量のジエチルエーテル中で十
分に撹拌し、固形物質をろ取し、乾燥させ
る。1.2 g (理論量の60%) の3-メト
キシ-2-メチルビリジン-1-オキシド
を融点が7.2~7.8℃の無色の結晶の形で
得る。

- (g) 3-メトキシ-2-メチルビリジン
例32に記載した操作方法に従つて、3-
ヒドロキシ-2-メチルビリジン13.7 g
(125 mmol) とヨウ化メチル9.2 ml と
を3 M のメタノール性水酸化カリウム溶液

4.6 ml を加えて反応させることによつて5
時間の反応時間の後に15.5 g (理論量の
90%) の3-メトキシ-2-メチルビリ
ジンを無色の油として得る。

産業上の有用性

一般式Iで示されるジアルコキビリジン及び
その塩は、それらを産業上使用しうるようにす
る価値の高い薬理特性を有する。それらは温血
動物の胃酸の分泌を著しく抑制しそして更に、
顕著な胃腸保護作用を温血動物で示す。この胃
腸保護作用は、酸分泌抑制量以下の量の投薬で
もう観察される。更に、本発明による化合物は、
事実上副作用のないこと及び治療の幅が大きい
ことで卓越している。これに関連して「胃腸保
護」とは、例えば微生物、細菌の毒素、薬剤
(例えば特定の消炎薬及びリウマチ薬)、化学
薬品(例えばエタノール)、胃酸またはストレ
ス状態によつて引き起こされうる胃腸病、特に
胃腸の炎症性の病気及び損傷(例えば胃かいよ
う、十二指腸かいよう、胃炎、胃酸過多または

薬剤が原因の興奮胃の処置及び治療のことである。

本発明による化合物の他の長所は、化学的安定性が比較的に大きいことである。

優れた特性によつて本発明による化合物は驚くべきことに、当該技術水準から知られている化合物よりも著しく勝つてゐるということがわかる。この特性によつてジアルコキシシリジン及びその薬学的に受容性のある塩は人間の薬剤及び獣医の薬剤で使用するのに適し、その際それらは特に胃腸の病気のそして一説と高まつた胃酸分泌に起因するそのような病気の治療及び／又は予防に使用される。

従つて、本発明のそのほかの対象は、前記病気の治療及び／又は予防の際に使用するための本発明による化合物である。

全く同様に本発明は、前記病気の治療及び／又は予防に使用される薬剤の製造の際に本発明による化合物を使用することを包含する。

本発明のそのほかの対象は、一つまたはそれ

よりも多くの、一般式 I のジアルコキシシリジン及び／又はその薬学的に受容性のある塩を含有する薬剤である。

この薬剤は既知の当該技術分野に属する者によく知られた方法によつて製造される。薬剤として本発明による薬理的に有効な化合物（＝有効成分）はそのまま、又は好ましくは適当な助剤と組合わせて錠剤、糖衣錠、カプセル剤、座薬、こう薬（例えば TTB として）、乳剤、懸濁剤または溶液の形で使用され、有効成分の含有量は特に好ましくは 0.1 % と 95 % との間である。

望ましい調剤にどの助剤が適するかは、当該技術分野に属する者に専門知識に基いてよく知られている。溶剤、ゲル化剤、座薬の基剤、錠剤補助材料及びその他の有効成分の担体のほかに例えば酸化防止剤、分散剤、乳化剤、消泡剤、味覚矯正剤、防腐剤、溶解補助剤、または特に浸透促進剤及び複合体形成物質（例えばシクロデキストリン）を使用することができる。

有効成分は経口的、非経口的または経皮的に用いることができる。

一般に、単数もしくは複数の有効成分を経口投与で体重 1 kg 当り約 0.001 ないし約 20、殊に 0.05 ないし 5、特に 0.1 ないし 1.5 mg の一日量で、場合により数回量、殊に 1～4 回量の形で望ましい結果を得るために投薬するのが有利であるということが人間の薬剤で判明した。非経口的な治療の場合には同様にまたは（特に有効成分を静脈内に投薬する場合）一般にもつと低い投薬量を使用することができる。各場合に必要は、有効成分の最適な投薬量及び投薬方法の決定は、各専門家が専門知識に基いてたやすく行ふことができる。

本発明による化合物及び／又は塩を前記病気の治療に使用すべき場合には製剤は他の薬剤の群例えば制酸剤例えば水酸化アルミニウム、アルミン酸マグネシウム；トランキライザー例えばベンゾジアゼピン例えばジアゼパム；鎮痙剤例えばピエタミペリン、カミロフィン；抗コリ

ン作動薬例えばオキシフェンサイクリミン、フェンカルバミド；局所麻酔剤例えばテトラカイン、プロカイン；場合により更に酵素、ビタミンまたはアミノ酸の一つまたはそれよりも多くの薬理的に活性な成分を含有することもできる。

これに関連して特に、本発明による化合物と他の酸分泌阻止薬例えば H_2 -遮断剤（例えばシメチジン、ラニチジン）との、更にいわゆる末梢の抗コリン作動薬（例えばピレンゼピン、チレンゼピン、ソレンゼピン）とのそしてガストリン拮抗物質との組合せを、主作用を相加的もしくは相乗の意味で強め且つ／又は副作用を除去しもしくは減らす意図で挙げるることができる。

薬理学

本発明による化合物の顕著な胃保護作用及び胃分泌抑制作用は、動物実験でモデルの shay ラットを用いて証明することができる。試験した化合物に次のように番号をつけた：

通し番号	化 合 物 名
1	2-(4,5-ジメトキシ-2-ピ

リジル) メチルスルフィニル) - 5
- トリフルオロメトキシ - 1 H - ベ
ンゾイミダゾール

2 - ((4,5 - ジメトキシ - 3 - メ
チル - 2 - ビリジル) メチルスルフ
イニル) - 5 - トリフルオロメトキ
シ - 1 H - ベンゾイミダゾール

2 - ((4,5 - ジメトキシ - 2 - ビ
リジル) メチルスルフィニル) - 5
- (1,1,2,2 - テトラフルオロエト
キシ) - 1 H - ベンゾイミダゾール
2,2 - ジフルオロ - 6 - ((4,5 -
ジメトキシ - 2 - ビリジル) メチル
チオ) - 5 H - (1,3) - ジオキソ
ロ (4,5 - エ) ベンゾイミダゾール
2,2 - ジフルオロ - 6 - ((4,5 -
ジメトキシ - 2 - ビリジル) メチル
スルフィニル) - 5 H - (1,3) -
ジオキソロ (4,5 - エ) ベンゾイミ
ダゾール

幽門結紮 (4 時間, いわゆる shay ラツテ)
及び 100 mg/kg のアセチルサリチル酸の経口投
与によつて引き起こされる胃の損傷の発生
(Magenlasionbildung) とラツテでの 4 時間の
間の胃の分泌とに及ぼす本発明による化合物の
影響を次の表に示した。

胃の保護作用及び胃の分泌の抑制

通し n (動物 番号 の数)	胃の保護作用 (ラツテ) 損傷指数 の抑制 ED50+) (mg/kg, 経口)	HCl-分泌 の抑制 % ++)	胃の HCl-分泌の抑制 (ラツテ; 合計 4h) ED 25+ ED 50+) (mg/kg, 経口)
1 40	0.6	15	1.0 ~ 3
2 48	0.8	25	0.7 1.7
3 56	0.6	18	~ 1 3.4
4 40	3.5	28	5.0 6.5
5 72	1	25	1.0 5.0

+) ED 25 及び ED 50 はそれぞれ、処置した群の
ラツテの胃の損傷指数 (Lasionindex) 又は
HCl-分泌 (4h) を、対照群と比較して 25 % 及
び 50 % 減少させる投薬量である。

++) 抗かいよう性 ED 50 の投薬後

かいよう発生防止作用の試験は、いわゆる
shay ラツテの方法で行なつた：

24 時間空腹の状態にしておいたラツテ (雄,
180 ~ 200 g, 高い鉄格子の上の籠一つずつに
四匹) に、(ジエチルエーテル麻酔のもとでの)
幽門結紮と 100 mg/10 ml/kg のアセチルサリチ
ル酸の経口投与とによつてかいようを生じさせ
る。試験する物質は幽門結紮の 1 時間前に経口
的に (10 ml/kg) 投与する。傷口の閉鎖は、ミ
ツシエル鉗によつて行ひ、4 時間で動物をエー
テル蒸気中で頸椎脱きゆりて殺し、胃を切除す
る。胃は、分泌された胃液の量 (体積) を先に
そしてその HCl 含有量 (水酸化ナトリウム溶液
で滴定) を後で測定した後、縦に切開してコ
ルク板に固定し、立体顕微鏡で 10 倍の倍率で
存在するかいようの数と大きさ (= 直径) とを
調べる。次の評点のスカラ-による) 重さの程
度とかいようの数との積を個々の損傷指数とし
て用いる。

評点のスカラ-：

かいようなし	0
かいようの直径 0.1 ~ 1.4 mm	1
1.5 ~ 2.4 mm	2
2.5 ~ 3.4 mm	3
3.5 ~ 4.4 mm	4
4.5 ~ 5.4 mm	5
> 5.5 mm	6

対照群の平均損傷指数 (= 100 %) と比べ
ての処置した各群の平均損傷指数の減少をかい
よう発生防止効果の尺度として用いる。ED 25
及び ED 50 はそれぞれ、平均損傷指数及び HCl
-分泌を、対照と比較して 25 % 及び 50 % 減
少させる投与量を表わす。

毒性

試験した全部の化合物の LD 50 が、マウスで
1000 mg/kg (経口) 以上である。

代理人 江 崎 光 好

代理人 江 崎 光 史

第1頁の続き

⑤Int. Cl. 4	識別記号	庁内整理番号
// C 07 D 213/65		7138-4C
213/68		7138-4C
213/69		7138-4C
213/89		7138-4C
(C 07 D 401/12		7431-4C
213:00		7138-4C
235:00)		8413-4C
(C 07 D 491/056		8115-4C
235:00		8413-4C
317:00)		8214-4C
(C 07 D 491/056		8115-4C
235:00		8413-4C
319:00)		8214-4C

優先権主張 ②1984年6月16日③スイス(CH)④2901/84-4

⑦発明者	エルンスト・シュトゥ ルム	ドイツ連邦共和国、コンスタンツ 19、イン・デン・レー ベン、1
⑦発明者	クルト・クレーム	ドイツ連邦共和国、アーレンスバッツハ、イム・ウアインベ ルク、2
⑦発明者	リヒアルト・リーデル	ドイツ連邦共和国、コンスタンツ、ザルマンス ウアイレ ルガツセ、36
⑦発明者	フオルケル・フィガラ	ドイツ連邦共和国、アーレンスバッツハ4、アム・ホツホフ イルスト、2
⑦発明者	ゲオルク・ライネル	ドイツ連邦共和国、コンスタンツ、ヨーゼフ・アントナー フオイクトマイエルーストラーセ、7

⑦発明者	ハルトマン・シェーフ エル	ドイツ連邦共和国、コンスタンツ16、ツム・プーレン、27
⑦発明者	イエルク・ゼンービル フィンゲル	ドイツ連邦共和国、コンスタンツ、ゼンテイストラーセ 7

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.